

Wetenschap, werkelijkheid en fictie

Stamcellen

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ
KWARTAAL 2 2016



Stamcellen

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen
(voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
(penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Dr. M.A. van der Hoven
Prof. dr. C.L. Mummery

RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schrotten

REDACTIE

Dr. Bernard Roelen
Prof. dr. Wiel Hoekstra
Dr. Bas Defize
Dr. ir. Astrid van de Graaf
(eind)redactie

BUREAU

Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE

B en U international picture
service, Diemen

VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE

ABONNEMENTEN EN BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Stichting Bioweten-
schappen en Maatschappij
Laan van Nieuw Oost-Indië
334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-34 40 781
e-mail: info@biomaat-
schappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN 978-90-73196-82-7
Stichting BWM heeft zich
ingespannen om alle
rechthebbenden van de
illustraties in deze uitgave
te achterhalen. Mocht u
desondanks menen rechten
te kunnen laten gelden, dan
verzoeken wij u vriendelijk
om contact met ons op te
nemen.



Biowetenschappen
en Maatschappij

Inhoud

Voorwoord 2

Inleiding 4

1 Wat zijn stamcellen? 7

De embryonale ontwikkeling 7

Embryonale stamcellen 10

Volwassen stamcellen 14

Kloneren en embryonale stamcellen 18

Geïnduceerde pluripotente stamcellen 21

Verantwoord omgaan met humane stamcellen 24

2 Stamcellen in de kliniek 27

Stamceltransplantaties 27

Weefselregeneratie en tissue-engineering 31

3D-bioprinten 35

Cellen gezocht voor insulineproductie 38

Stamceltherapie bij dieren 42

3 Vers uit het lab 45

Organen-op-een-chip 45

Gekweekte mini-organen 48

Medicijnen op maat 53

Stamcellen en kanker 57

Ethische vragen bij medische innovaties:
van lab tot praktijk 60

4 Vergezichten en sciencefiction 63

Xenotransplantatie: van orgaan naar
celtransplantatie 63

Baby op bestelling: droom of nachtmerrie? 67

Reproductief kloneren van mensen 71

De maakbare mens, waar ligt de grens? 74

Epiloog: Stamcellen als de nieuwe patiënt 76

Begrippenlijst 78

Nadere informatie 81

Auteurs 82

Illustratieverantwoording 84

Voorwoord

SINDS MENSENHEUGENIS zijn magiërs en alchemisten op zoek naar de bron van de eeuwige jeugd. Wat vele eeuwen slechts een droom is geweest, ligt nu binnen handbereik van de moderne biomedische wetenschapper. De ontdekking van de stamcel lijkt een oplossing te bieden voor alle grote medische uitdagingen van deze tijd: chronische ziekten, kanker en veroudering.

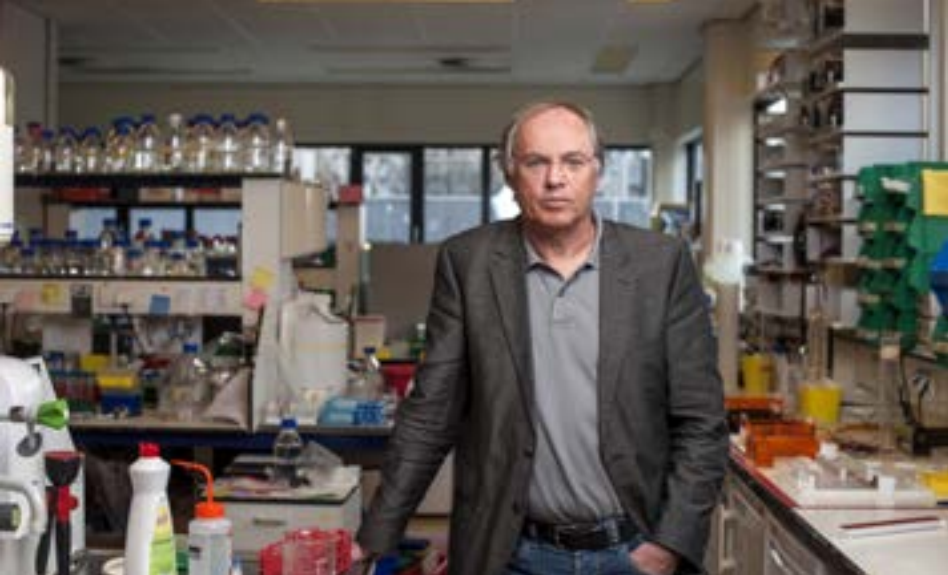
Onze weefsels en organen zijn opgebouwd uit een bonte verzameling van cellen, ieder met een eigen functie. Spiercellen zorgen ervoor dat we kunnen bewegen, hersencellen laten ons denken, darmcellen zorgen voor voedselopname, en huidcellen beschermen ons tegen de buitenwereld, net zoals onze afweercellen. Gemiddeld leven die gespecialiseerde cellen een stuk korter dan wijzelf: hersencellen leven vele jaren, maar witte bloedcellen, huidcellen of darmcellen redden het soms slechts enkele dagen of weken. Dit betekent dat ons lichaam versleten cellen moet vervangen, iedere dag weer. De cellen die daar verantwoordelijk voor zijn heten stamcellen. Ze zijn klein en onooglijk, en ze verschuilen zich in al onze weefsels. Anders dan alle andere cellen gaan ze een leven lang mee. Wanneer nodig, produceren ze door celdeling dochtercellen die de versleten specialist-cellen vervangen.

In ieder weefsel huist een eigen, uniek type stamcel. Een aantal daarvan kennen we goed, maar velen moeten nog ontdekt worden. Mogelijk bestaan er wel honderd stamceltypes. De bekendste is de beenmergstamcel, zetelend in het merg van de lange beenderen en verantwoordelijk voor

de levenslange aanmaak van alle bloedcellen. Al sinds de zestiger jaren wordt deze stamcel na een chemokuur gebruikt voor de behandeling van leukemie. De beenmergstamcel blijkt gemakkelijk te transplanteren van een gezonde donor naar een patiënt.

Door een aantal technische doorbraken zijn het afgelopen decennium tientallen typen stamcellen ontdekt, zelfs in weefsels waarvan men niet vermoedde dat er in het volwassen leven nog reparatie mogelijk was, zoals de hersenen. Net als de beenmergstamcel kunnen deze vers ontdekte stamcellen getransplanteerd worden. Ook kunnen ze in het laboratorium vermeerderd worden in de vorm van gekweekte mini-orgaantjes, oftewel organoïden.

De meest illustere van alle stamcellen bestaat slechts gedurende enkele dagen, kort na de bevruchting. Dit is de embryonale stamcel (ES-cel). Ons gehele lichaam ontstaat uit deze ES-cellen. Terwijl ES-cellen zich in een embryo snel doorontwikkelen en daarmee verdwijnen, kunnen ze sinds 20-30 jaar in het laboratorium oneindig vermeerderd worden. En in tegenstelling tot de stamcellen uit volwassen organen, kunnen deze ES-cellen in principe de honderden celtypen uit het volwassen lichaam aanmaken. En een jaar of tien geleden heeft de Japanse onderzoeker Shinya Yamanaka laten zien dat het mogelijk is om vanuit willekeurige cellen uit een volwassen lichaam via een simpele experimentele ingreep een synthetische versie van ES-cellen te maken, de *induced pluripotent stem cell* oftewel de iPS-cel. Ter illustratie, de ES-cellen waaruit ik ben ontstaan, hebben 59 jaar geleden



kortstondig bestaan. Maar uit een uitgetrokken hoofdhaar kan ik nu een synthetische versie van mijn eigen ES-cellen maken. En die iPS-cellen kunnen in het lab oneindig vermeerderd worden en ze kunnen in principe al mijn organen vervangen!

De stamcel staat al een decade in het centrum van de biomedische belangstelling. Wetenschappers kunnen experimenten doen waar ze niet eerder van droomden. Dokters zien ongekende mogelijkheden om met stamcellen ziekten van de ouderdom te genezen. Biotechnologen en investeerders speculeren op het ontstaan van nieuwe commerciële markten. Ethici en politieke denkers vragen zich af of deze technologie wenselijk is, toelaatbaar en betaalbaar. Waar leggen we onze grenzen? Wie heeft er straks toegang tot deze technologie? Hoe bepalen we of toepassingen veilig zijn?

Wanneer de wetenschap een nieuwe deur opent en nieuwe vergezichten creëert, gaat er nogal eens wat mis. Wetenschappers – te goeder trouwlopen net iets te hard van stapel. Spectaculaire wetenschappelijke claims behoeven achteraf een kleinere of grotere nuance. Of zoals wel vaker in het wetenschappelijk bedrijf: de spectaculaire ontdekking hield in de handen van collega-weten-

schappers geen stand. Maar juist het stamcelveld heeft ook te maken gekregen met kwade trouw: stamcelwetenschappers zijn verantwoordelijk voor enkele van de meest spectaculaire gevallen van wetenschappelijke fraude uit de recente geschiedenis. En malafide stamceltherapiebedrijven maken ook in Nederland effectief misbruik van het gebrek aan stamcelkennis bij het brede publiek, en van de wanhoop van ongeneeslijk zieken. Stamceltherapie aangeboden door dit soort bedrijven is altijd onwerkzaam, altijd duur en soms levensgevaarlijk.

Dit cahier geeft een compleet overzicht van de explosieve ontwikkeling van het stamcelveld, geplaatst in een helder en overzichtelijk kader. De geïnteresseerde lezer zal zich een goed beeld kunnen vormen over de mogelijkheden en onmogelijkheden, en de uitdagingen van stamcel-technologie. En als u zich na het lezen van dit cahier toch nog een oor aan laat naaien, dan zal dat er eentje zijn gekweekt uit stamcellen!

Veel leesplezier!

Hans Clevers

Hoogleraar moleculaire genetica aan het Hubrecht Instituut in Utrecht
Directeur onderzoek bij het Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie

Inleiding

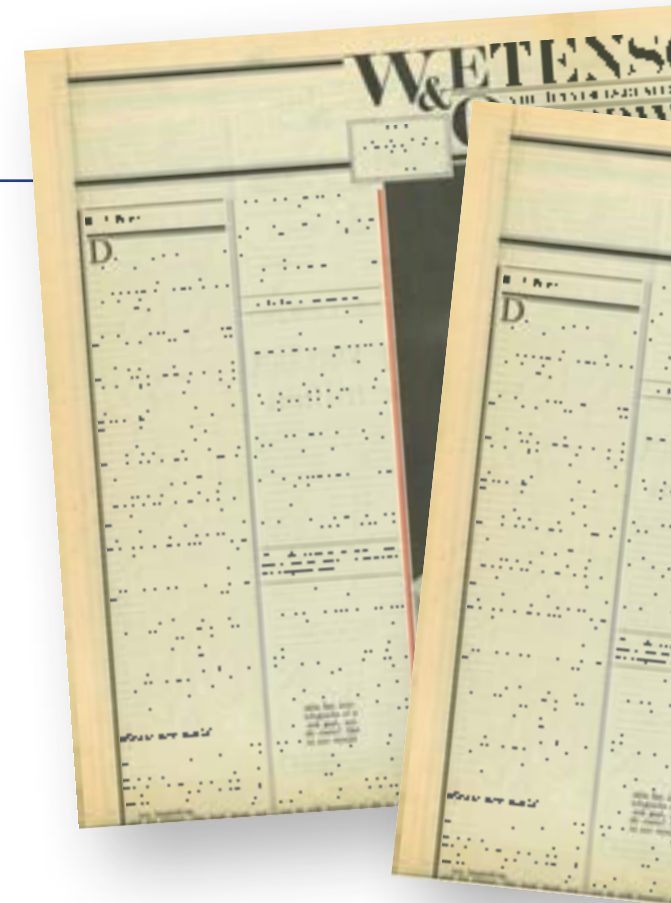
■ WIEL HOEKSTRA

ONLANGS KREEG ik een interview dat prins Claus in 1985 had met een redacteur van de NRC onder ogen. Prins Claus was toen net aangetreden als voorzitter van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, een stichting die hij samen met prinses Beatrix in 1969 had opgericht.

De prins vertelt in dat gesprek dat de oprichting van de stichting vooral was bedoeld om de ontwikkelingen in de biomedische wetenschappen dichterbij de maatschappij te brengen. Wat hem eertijds bij het lezen van de sciencefictionroman *Brave New World* nog fantasie leek, kwam aan het eind van de jaren zestig al verrassend dichtbij. Brede reflectie op de snelle dynamische ontwikkelingen, in het bijzonder op het terrein van de biomedische wetenschappen, leek hem daarom noodzakelijk. Niet om op de rem te gaan staan, maar wel om de ontwikkelingen maatschappelijk te borgen.

Ik vroeg mij af hoe prins Claus het nu voorliggende cahier zou waarderen, gesteld dat hij het had kunnen lezen. Hij zou in ieder geval gelukkig zijn met het thema. Het stamcelonderzoek is immers een goed voorbeeld van biomedisch onderzoek dat veel aandacht trekt (er ging al een Nobelprijs naar stamcelonderzoekers), van onderzoek dat fascinaties oproept, maar ook van onderzoek dat een duidelijke betekenis heeft voor de samenleving.

Nog niet zo heel lang geleden verscheen een bekende cabaretier voor de televisie in een NTR-documentaire om te vertellen hoe hij – tegen alle verwachtingen in – nog kon leven na ingrijpende medische behandelingen met als apotheose een geslaagde stamceltherapie. Er zijn verschillende



bijdragen in dit cahier die duidelijk maken dat onze groeiende kennis over stamcellen en de zich snel ontwikkelende technologieën om stamcellen in het laboratorium te hanteren veel vermag. Steeds vaker krijgt het onderzoek allerlei klinische toepassingen.

De in dit cahier uitgesproken verwachting dat stamcellen in de toekomst van groot belang kunnen zijn voor het ontwikkelen van persoonsgerichte effectieve medicijnen en therapieën zou



In het NRC-artikel uit 1985 geeft prins Claus, toenmalige voorzitter van BWM, aan dat het belangrijk is om op de hoogte te blijven van wetenschappelijke ontwikkelingen die de maatschappij raken. Hij geeft zijn visie op de vraag 'moet alles wat kan?', een thema dat dertig jaar later nog steeds actueel is.

prins Claus als muziek in de oren klinken. Elke bijdrage aan een betere en rechtvaardiger wereld was hem immers meer dan welkom.

Prins Claus zou ook met tevredenheid vaststellen dat er in het cahier aandacht wordt geschonken aan de ethische aspecten van de stamceltoepassingen. Eén van zijn vertrekpunten was immers dat niet alles wat technisch mogelijk is, hoe fascinerend en ongekend ook, zonder meer moet gebeuren. Over verreikende en ingrijpende toepassingen van de

wetenschap moet, zo was zijn stellige overtuiging, een gedegen maatschappelijke gedachtewisseling worden gevoerd. Voor de cahiers zag hij daarvoor een duidelijke taak.

Hoewel hij vond dat de cahiers geen uitgesproken politieke boodschappen zouden moeten brengen, denk ik dat hij de stellingname tegen onverantwoorde private en commerciële stamcelondernemingen die hier en daar in het cahier opduikt, wel zou waarderen.

In het interview spreekt prins Claus uit dat in de cahiers die hij beoogde inhoudelijke consensus geen oogmerk moet zijn. In dit cahier komen ontwikkelingen en standpunten aan bod waarover lang niet altijd consensus bestaat in de samenleving. Laat dat stof zijn voor een verdergaande en voortdurende discussie. Zonder zo'n discussie is een verantwoorde ontwikkeling van de wetenschap niet goed mogelijk.



Stamcellen zijn er in soorten en maten. Ze zijn pluri-, multi- of unipotent, en afkomstig van embryo's, volgroeide weefsels of van gewone lichaamcellen. Maar hoe zit dit nu precies?

Wat zijn stamcellen?

■ BERNARD ROELEN

Stamcellen hebben heel bijzondere eigenschappen. Embryonale stamcellen kunnen alle celtypen in het lichaam vormen, volwassen stamcellen helpen bij vernieuwing en herstel van schade van specifieke weefsels. Tegenwoordig kunnen onderzoekers zelf stamcellen maken en daar is op zich niet veel meer voor nodig dan een paar simpele huidcellen. Zijn daarmee alle ethische bezwaren gelijk van de baan?

De embryonale ontwikkeling

MENSEN EN dieren zijn opgebouwd uit verschillende weefsels en organen zoals huid, spieren, vet, lever, darmen, hart en longen. De kleinste functionele eenheden van weefsels en organen worden cellen genoemd, je kunt ze vergelijken met individuele werkplekken in een groot kantoorpand. In principe is een cel een met vloeistof gevuld membraan, maar nader bekeken is een cel een ongelofelijk complex geheel. In de celvloeistof, cytoplasma genaamd, bevinden zich structuren, celorganellen, die nodig zijn voor het functioneren van de cel. Voorbeelden van celorganellen zijn mitochondria, nodig voor de energievoorziening van cellen, het endoplasmatisch reticulum dat zorgt voor de vorming en transport van eiwitten en, zoals we hierna zullen zien, de kern. Afhanke-

lijk van de functie van de cel zijn er meer of minder van deze celorganellen, sommige cellen bevatten wel duizenden mitochondria bijvoorbeeld.

In de cel bevindt zich een kern, de celkern ook wel *nucleus* genaamd. Vrijwel iedere cel, uitzonderingen daargelaten, heeft één celkern en in deze kern bevindt zich de erfelijke informatie van het organisme in de vorm van DNA, een afkorting van het Engelse woord *deoxyribonucleic acid* (deoxyribonucleïnezuur). Dit DNA is een lange streng van aan elkaar gekoppelde nucleotiden, waarbij ieder nucleotide bestaat uit een deoxyribose-molecuul met daaraan gekoppeld een base. Er zijn vier verschillende basen: adenine (A), guanine (G), thymine (T) en cytosine (C). Het DNA is in de cel aanwezig als een dubbele complementaire streng in de vorm van een helix (een soort spiraal). De basis van de complementariteit is dat tegenover een A in de ene streng altijd een T in de andere

streng staat, en tegenover een G altijd een C. Het DNA in de kern bevat de genetische informatie van het gehele individu en het is de volgorde van de basen, de sequentie, die deze informatie herbergt als een soort code.

In totaal bestaat het menselijke DNA, ofwel het genoom, in iedere cel uit ongeveer 3 miljard baseparen. Deze baseparen zijn niet als één DNA-structuur in de kern aanwezig, maar zijn verdeeld over structuren die we chromosomen noemen. Een menselijke cel heeft 23 gepaarde chromosomen, 46 in totaal. Van ieder paar is één chromosoom afkomstig van de vader en één chromosoom afkomstig van de moeder.

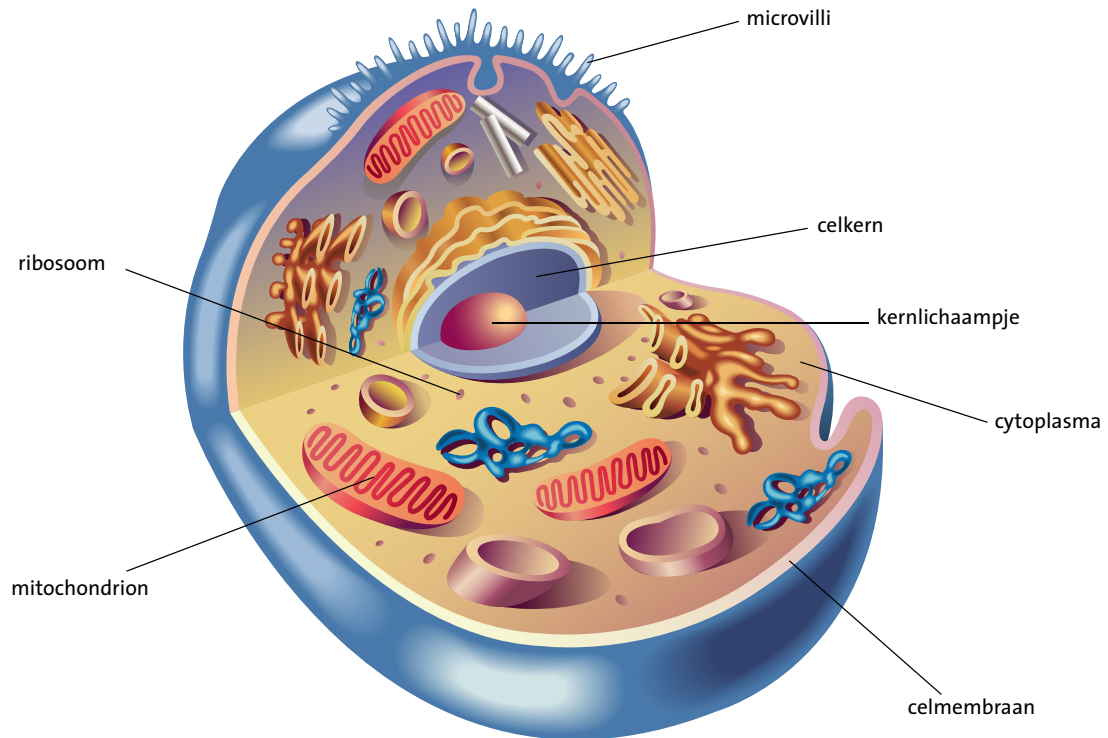
Groei van weefsel gaat meestal gepaard met een vermeerdering van het aantal cellen door celdeling. Uit één cel ontstaan dan twee identieke cellen. Het unieke hierbij is dat de genetische

informatie eerst volledig wordt gekopieerd zodat bij de celdeling het DNA in de dochtercellen precies gelijk is aan het DNA in de moedercel. Er gaat dus geen informatie verloren. Zo bevindt zich in iedere cel alle informatie om het complete individu te vormen.

Een bevruchte eicel is nog totipotent

Ieder individu ontstaat uit een enkele cel, de bevruchte eicel. Deze cel, *zygote* genaamd, heeft als erfelijk materiaal een deel van de moeder via de eicel en een deel van de vader via de spermacele verkregen. Als gevolg daarvan is het genoom van iedere zygote, en dus van ieder individu, uniek, vergelijkbaar met een vingerafdruk. Een uitzondering hiervan is zichtbaar bij eeneiige tweelingen: zij zijn genetisch identiek en zijn elkaars kloon. Frappant is wel dat hoewel het genoom gelijk is,

De opbouw van een menselijke/dierlijke cel.



de vingerafdrukken van een eeneiige tweeling verschillend zijn.

Een bevruchte eicel bevat niet alleen alle genetische informatie om het complete en unieke dier of mens te vormen, maar ook de zogenaamde extra-embryonale structuren zoals een deel van de placenta (moederkoek) en dooierzak (vruchtvlies). Een bevruchte eicel wordt daarom *totipotent* genoemd.

Wanneer de zygote in de eileider komt, begint een serie van klievingsdelingen, waarbij de cellen steeds in tweeën worden gesplitst. Van een 2-cellig embryo wordt een 4-cellig embryo gevormd en zo verder. Het totale volume van het embryo neemt daarbij in eerste instantie niet toe, de gevormde cellen (blastomeren) zijn als gevolg hiervan steeds kleiner. Bij de eerste paar klievingsdelingen blijven de cellen totipotent, dat wil zeggen dat wanneer een 2-cellig embryo gesplitst wordt in twee aparte cellen iedere cel nog zal uitgroeien tot een compleet individu. Als dit bijvoorbeeld gedaan wordt bij een schapenembryo en de twee cellen worden ieder apart in een ooi geplaatst zullen er twee lammeren geboren worden. Deze lammeren zijn genetisch identiek, het zijn klonen.

Cellen beginnen te differentiëren

Normaal gesproken zal er na enkele delingen een embryo gevormd zijn bestaande uit ongeveer 32 cellen. Het embryo lijkt in dit stadium een beetje op een moerbeï en wordt daarom *morula* genoemd, naar het Latijnse woord voor moerbeï. Er zijn cellen die aan de buitenkant van het embryo liggen, en er zijn cellen aan de binnenkant die volledig omgeven worden door andere cellen. Ongeveer vanaf dit moment worden de eerste verschillen tussen de cellen waaruit het embryo is opgebouwd zichtbaar. De buitenste en binnenste cellen gaan zich verschillend gedragen, ze gaan *differentiëren*. Deze differentiatie is noodzakelijk om de cellen voor te bereiden op hun toekomstige taken en

gaat gepaard met een verlies aan ontwikkelingscompetentie. Hoewel het genoom van de cellen niet verandert, alle informatie blijft nog steeds aanwezig om een compleet organisme te vormen, kan deze informatie niet meer volledig afgelezen worden. Afhankelijk van het gevormde celtype zijn bepaalde delen van het genoom afgeschermd.

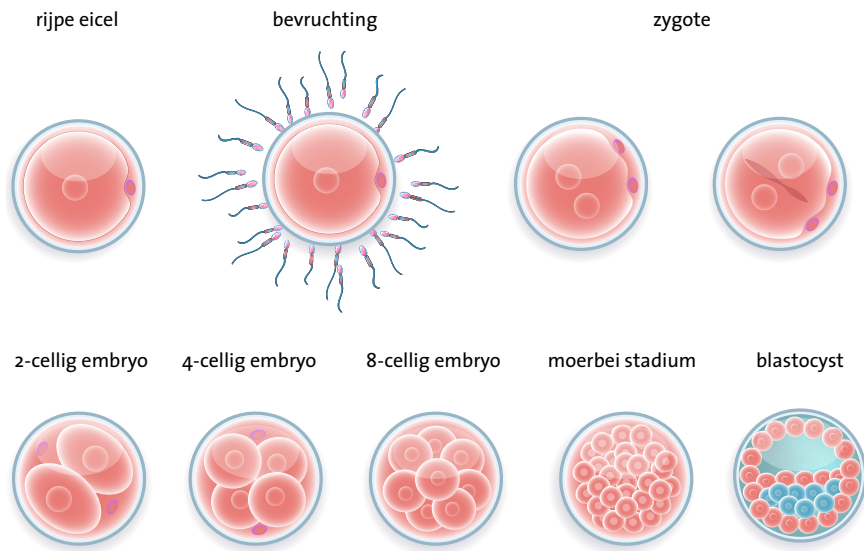
Differentiatie van de cellen gecombineerd met celdelingen zorgt ervoor dat er een hol balletje (*blastocyst*) gevormd wordt. Het embryo bestaat nu uit een buitenste laag cellen die het trofocoderm vormen. Deze cellen pompen vloeistof naar binnen zodat de blastocyst opzwellt en er zich een met vloeistof gevulde ruimte vormt. Binnen in de blastocyst ligt een groep cellen dat bij elkaar de embryoblast of binnenste celmassa (*inner cell mass*) wordt genoemd. Het is de embryoblast die uiteindelijk de foetus zal vormen, het trofocoderm zal daarentegen alleen bijdragen aan een deel van de placenta. Omdat de cellen van de embryoblast de foetus zullen vormen maar niet meer kunnen bijdragen aan de vorming van de placenta, worden deze cellen *pluripotent* genoemd. Gedurende de differentiatie hebben de cellen dus een deel van hun ontwikkelingscompetentie verloren.

Innestelen en vorming van kiembladen

Het is tijdens dit ontwikkelingsstadium dat het embryo via de eileider de baarmoeder heeft bereikt en zal gaan innestelen. Cellen gaan differentiëren en verliezen ontwikkelingscompetentie. Dit wordt veroorzaakt door epigenetische modificaties van het DNA. Hierbij verandert de code van het DNA niet, maar het DNA wordt op bepaalde plekken afgeschermd waardoor het niet afgelezen kan worden, te vergelijken met het aan elkaar plakken van bladzijden van een boek. Die modificaties zijn nodig om de ontwikkeling en functie van cellen gecoördineerd te laten verlopen.

Na innesteling in de baarmoeder vormt het trofocoderm de navelstreng en placenta, de

Elke
lichaamscel
bevat alle
informatie
om een
compleet
organisme
te vormen



embryoblast vormt de foetus. In dit stadium bestaat de embryoblast nog uit een min of meer homogene groep van cellen. Verdere differentiatie tijdens en vlak na de innesteling zorgt ervoor dat de embryoblast zal uitgroeien tot drie lagen van verschillende celtypen. Deze drie kiembladen zijn het *endoderm*, waaruit bijvoorbeeld darmen en longen gevormd worden, het *ectoderm*, dat verder differentieert naar onder andere huid- en zenuwcellen inclusief de hersenen, en het *mesoderm*, de leverancier van botten, spieren, vet en bindweefsel. Door groei, celdeling en differentiatie neemt de foetus in grootte toe en zal er uiteindelijk een kind gevormd worden bestaande uit ongeveer 35 biljoen (35×10^{12}) cellen met meer dan 200 verschillende celtypen. Deze getallen zijn slechts schattingen en afhankelijk van welke criteria gehanteerd worden.

Ontwikkelingstadij van een bevruchte eicel.

Embryonale stamcellen

BIJ NORMALE embryonale ontwikkeling vormen de pluripotente cellen van de binnenste celmassa drie kiembladen (ectoderm, mesoderm en endoderm) door differentiatie en celdeling. Wanneer de cellen van de embryoblast echter uit een blastocyst worden gehaald vóórdat deze zich heeft ingenesteld, dan kan de differentiatie van de cellen worden gestopt. Wanneer deze cellen buiten het lichaam (*in vitro*) in een schaalpje in een specifieke groeivloeistof (kweekmedium) worden gekweekt, dan delen de cellen gewoon door. De cellen kunnen zich oneindig blijven delen in dochtercellen die dezelfde eigenschappen hebben als de moedercel, ook wel aangeduid als *self-renewal*. Deze bijzondere cellen worden embryonale stamcellen genoemd. Embryonaal omdat ze afkomstig zijn van een vroeg embryo, stamcellen omdat ze hun eigenschappen behouden en *self-renewal* vertonen.

Omdat de cellen van de embryoblast pluripotent zijn, zullen de gekweekte cellen in het kweekbakje ook pluripotent zijn. Op deze manier kunnen er dus *in vitro* van een paar pluripotente cellen, een heleboel pluripotente cellen gemaakt worden. Omdat de cellen pluripotent zijn, kunnen ze nog differentiëren tot ieder celtype dat in het lichaam voorkomt. Het zijn deze eigenschappen die embryonale stamcellen zo bijzonder maken en waardoor ze nuttig kunnen zijn voor de medische wetenschap.

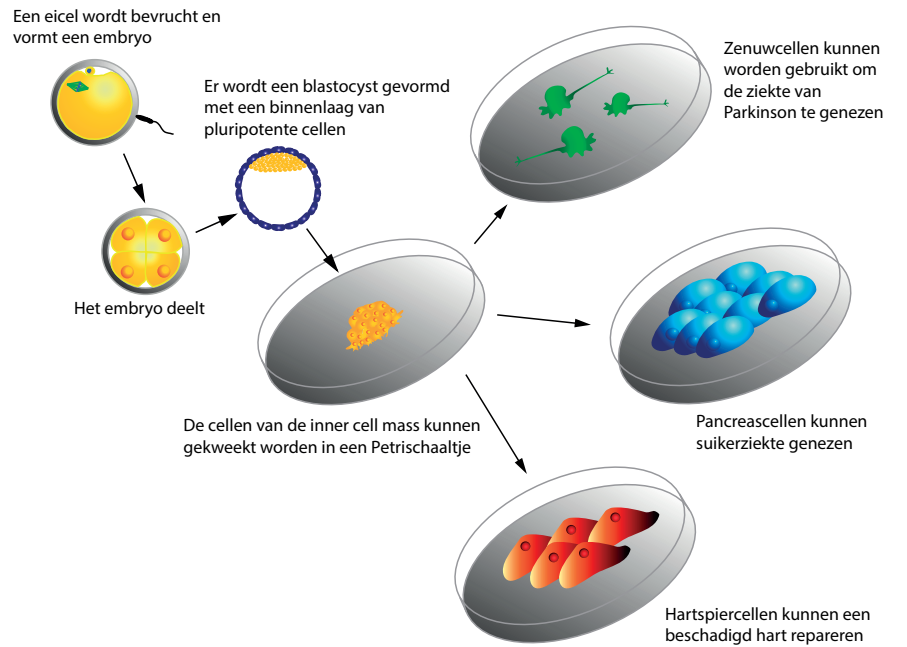
In 1981 is het voor het eerst gelukt om embryonale stamcellen afkomstig van muizenembryo's te kweken. Twee onafhankelijke onderzoeksgroepen, één in de Verenigde Staten en één in het Verenigd Koninkrijk, presenteerden in hetzelfde jaar hun resultaten. De embryoblast van blastocysten werd geïsoleerd en in kweekschalpjes geplaatst. De cellen groeiden en deelden, en vormden steeds groter wordende kolonies van cellen. Wanneer de

kolonies te groot dreigden te worden, werd een klein gedeelte overgebracht in een nieuw schaalpje, het zogenaamde *passeren*. Op deze manier werden de cellen gedurende honderden passages gekweekt om te bewijzen dat de cellen niet differentieerden. Want als deze cellen inderdaad oneindig zouden kunnen delen (self-renewal) dan zouden ze zelfs na honderden passages nog pluripotent moeten zijn.

Hoe je pluripotentie kunt bewijzen

Het is niet eenvoudig om pluripotentie van cellen aan te tonen. Eén methode is bijvoorbeeld het veranderen van het medium waarin de cellen gekweekt worden. Door het toevoegen van signaalstoffen zoals hormonen of cytokines kan de differentiatie naar bepaalde celtypen gestimuleerd worden. De identiteit van de gevormde cellen kan vervolgens worden onderzocht, en als er cellen van de drie verschillende kiembladen gevormd worden, is dit een aanwijzing dat de cellen pluripotent zijn. Het is echter geen absoluut bewijs dat uit deze cellen ook alle celtypen kunnen ontstaan. Het is bijna ondoenlijk om de cellen in een kweekschaaltje te laten differentieëren naar alle meer dan 200 celtypen die in het lichaam voorkomen. Bovendien is het moeilijk om de verschillende celtypen te identificeren. Sommige cellen hebben een karakteristieke morfologie zoals zenuwcellen, maar het is lastig om aan te tonen dat deze cellen daadwerkelijk functioneel zijn.

Een andere methode om pluripotentie van cellen aan te tonen, is om de cellen in te brengen in een muis met een verminderd afweersysteem. Als de cellen inderdaad pluripotent zijn, zullen ze in de muis een teratoom vormen en differentieëren. Een teratoom is een tumor die ontstaat uit ongedifferentieerde (stam)cellen. De tumor kan geanalyseerd worden en wanneer deze celtypen van de drie kiemlagen bevat, dan is dit een aanwijzing dat de cellen die de tumor vormden pluripotent waren. Ook hier is het vrijwel onmogelijk om te bewijzen



dat de stamcellen echt alle voorkomende celtypen kunnen vormen. Bij deze methode is het verder belangrijk dat aangetoond wordt dat het teratoom inderdaad gevormd is uit de ingebrachte cellen, en niet gevormd door de muis zelf. Dat kan namelijk ook voorkomen.

Het meest overtuigende bewijs van pluripotentie van cellen wordt daarom geleverd door het maken van een zogenaamde chimeer. Hierbij worden stamcellen afkomstig van het ene dier ingespoten in een blastocyst (embryostadium) van het andere dier. Wanneer de embryonale stamcellen bijvoorbeeld oorspronkelijk afkomstig waren van een albinomuis is het slim de cellen in een blastocyst te spuiten van een muis met een bruine vacht. De pluripotente cellen gaan deel uit maken van de embryoblast, die nu uit twee celtypen bestaat: dit is een chimeer. Het gevormde chimere embryo kan vervolgens in de baarmoeder van een schijnzwangere muis worden gebracht en na een aantal weken zal er een pup geboren worden bestaande

Embryonale stamcellen zijn pluripotent en kunnen nog tot elk celtype differentieëren.

Hoe kweek je stamcellen?

■ BERNARD ROELEN

Stamcellen kunnen, net als gewone cellen, worden gekweekt in kweekflessen of kweekschalen van plastic. Om de cellen van voedingsstoffen, zoals suikers en aminozuren, te voorzien, gebruiken onderzoekers een fysiologische zoutoplossing die dezelfde osmotische waarde heeft als de cellen. Deze vloeistof met voedingsstoffen is niet alleen geschikt voor het kweken van stamcellen, maar ook voor de kweek van bacteriën en schimmels. Het is daarom belangrijk dat het kweekmedium en de flessen en schalen steriel zijn; met andere woorden vrij van bacteriën en schimmels. Om besmetting met deze organismen tegen te gaan moet er onder steriele omstandigheden worden gewerkt. Daarvoor gebruiken onderzoekers een microbiologische veiligheidskast, ook wel 'flowkast' genoemd. Dit is een halfopen kast waar de lucht eerst door een filter wordt geblazen, zodat in de kast een steriele luchtstroom ontstaat. Het filter houdt alle deeltjes met een diameter van 0,3 micrometer of groter tegen. Binnenin de flowkast kunnen flessen en schalen geopend worden zonder dat ze besmet raken met bacteriën of schimmels. (Stam)cellen kunnen vers worden geïsoleerd maar ook jarenlang in bevroren toestand worden bewaard in vloeibare stikstof. Stamcellen, vers of ontdooid, worden met een steriele pipet samen met een paar milliliter kweekmedium in een fles gebracht. De fles wordt in een broedstoof geplaatst, die cellen op lichaamstemperatuur van 37 graden Celsius houdt en waar

een hoog vochtigheidspercentage heerst, zodat het weinige vocht in de fles niet te veel verdampt. De meeste cellen zullen zich hechten aan de bodem van de fles en vormen een laag van één enkele cel dik. Sommige celtypes kunnen kleine kolonies vormen. Door de temperatuur en de voedingsstoffen gaan de cellen groeien en zich vermenigvuldigen, ze prolifereren. De cellen scheiden daarbij afvalstoffen uit die ervoor zorgen dat het kweekmedium steeds zuurder wordt. Om dit enigszins tegen te gaan, bevat het medium ook een pH-buffer. Als het medium te zuur is geworden of de voedingsstoffen op zijn, moet het medium vervangen worden. Als de cellen goed groeien en zich vermenigvuldigen, zal de kweekfles op een gegeven

moment te klein worden. De cellen kunnen namelijk niet bovenop elkaar groeien, omdat ze dan te weinig zuurstof krijgen en dood gaan. Wanneer de bodem van de kweekfles bijna volledig bedekt is, worden de cellen via een enzymatische behandeling losgemaakt en wordt een deel van de cellen overgebracht naar een nieuwe fles, waar ze weer de ruimte hebben en kunnen prolifereren. De cellen die 'over' zijn, worden of weggedaan of ze kunnen worden ingevroren voor later gebruik.

Petrischaal met stamcellen die vloeibaar medium krijgen toegediend.



uit twee celtypen. Aan het dier is dit direct aan de vachtkleur te zien: de witte delen zijn afkomstig van de pluripotente stamcellen, de bruine delen van het oorspronkelijke embryo. Het kan voorkomen dat vrijwel de gehele muis gevormd is uit de stamcellen en slechts een klein percentage uit het oorspronkelijke embryo. Als deze muis normaal is en geen afwijkingen vertoont, bewijst dit dat de stamcellen niet alleen alle cellen kunnen vormen van de muis, maar ook dat deze cellen functioneel zijn. Door de chimere muizen te kruisen en te onderzoeken of er zich geheel witte muizen onder de nakomelingen bevinden, kan men aantonen dat de stamcellen zelfs nieuwe geslachtscellen hebben geproduceerd. Dit wordt gezien als het ultieme bewijs van pluripotentie!

Knock-out muizen maken

Buiten het feit dat embryonale stamcellen pluripotent zijn, hebben ze nog een eigenschap die nuttig is gebleken voor de biomedische wetenschap, met name om de functie van genen te achterhalen. In deze cellen vindt namelijk homologe recombinatie redelijk efficiënt plaats. Homologe recombinatie is het proces waarbij overeenkomstige (homologe) stukken DNA van het chromosoom worden uitgewisseld. Normaal gesproken vindt dit alleen plaats in eicellen en spermacellen aan het begin van de reductiedeling, waarbij stukken chromosoom in de chromosoomparen worden uitgewisseld (*recombinatie*).

In embryonale stamcellen kan dit proces worden benut door stukken DNA in het kweekmedium te brengen die homoloog zijn aan een bepaald gen, maar waarin een belangrijk onderdeel ontbreekt, bijvoorbeeld de startsequentie om het gen af te lezen. Wanneer het betreffende gen is vervangen door het nieuwe stukje DNA zonder startsequentie zal bij verdere groei en celdeling een kolonie stamcellen ontstaan waarin dit gen niet gebruikt wordt. Maar omdat deze cellen nog altijd pluripotent zijn,



Een chimere muis

kunnen ze na inbrenging in een blastocyst een chimere muis maken. Door te kruisen met deze chimere muis kan er tussen de nakomelingen een muis zitten waarbij in alle cellen het betreffende gen defect is. Dit wordt een *knock-out*muis genoemd. Om de functie van het gen te achterhalen, hoeft de muis alleen maar vergeleken te worden met nestgenoten bij wie het gen gewoon werkt. Op deze wijze is de functie van honderden genen achterhaald. Zo heeft een *knock-out*muis van het myostatinegen bijvoorbeeld weinig vet maar zeer geprononceerde spieren. Daardoor weten we dat dit gen zorgt voor remming van spierontwikkeling. Hetzelfde is er aan de hand bij de dikbil-koeien (Belgisch witblauw). Ook bij deze dieren is er een mutatie in het myostatinegen. Maar bij deze

dieren is de mutatie ontstaan op ‘natuurlijke’ wijze door normale kruisingen tussen verschillende rassen.

Nadat het in 1981 was gelukt om embryonale stamcellen van een muis te kweken, hebben veel onderzoekers geprobeerd om embryonale stamcellen van andere diersoorten te kweken. Voorbeelden daarvan zijn het rund, varken, hond en konijn. Dit bleek echter vooralsnog tevergeefs. Het probleem is dat de embryonale cellen van deze dieren wel gaan differentiëren, en daarmee hun pluripotentie verliezen en ook nog stoppen met delen. Toch slaagden Amerikaanse onderzoekers zeventien jaar later, in 1998, erin om voor het eerst humane embryonale stamcellen te kweken. Hiervoor werden embryo's gebruikt die ingevroren waren na een reageerbuisbevruchting en niet werden teruggeplaatst in de vrouw, bijvoorbeeld omdat de kinderwens al was vervuld.

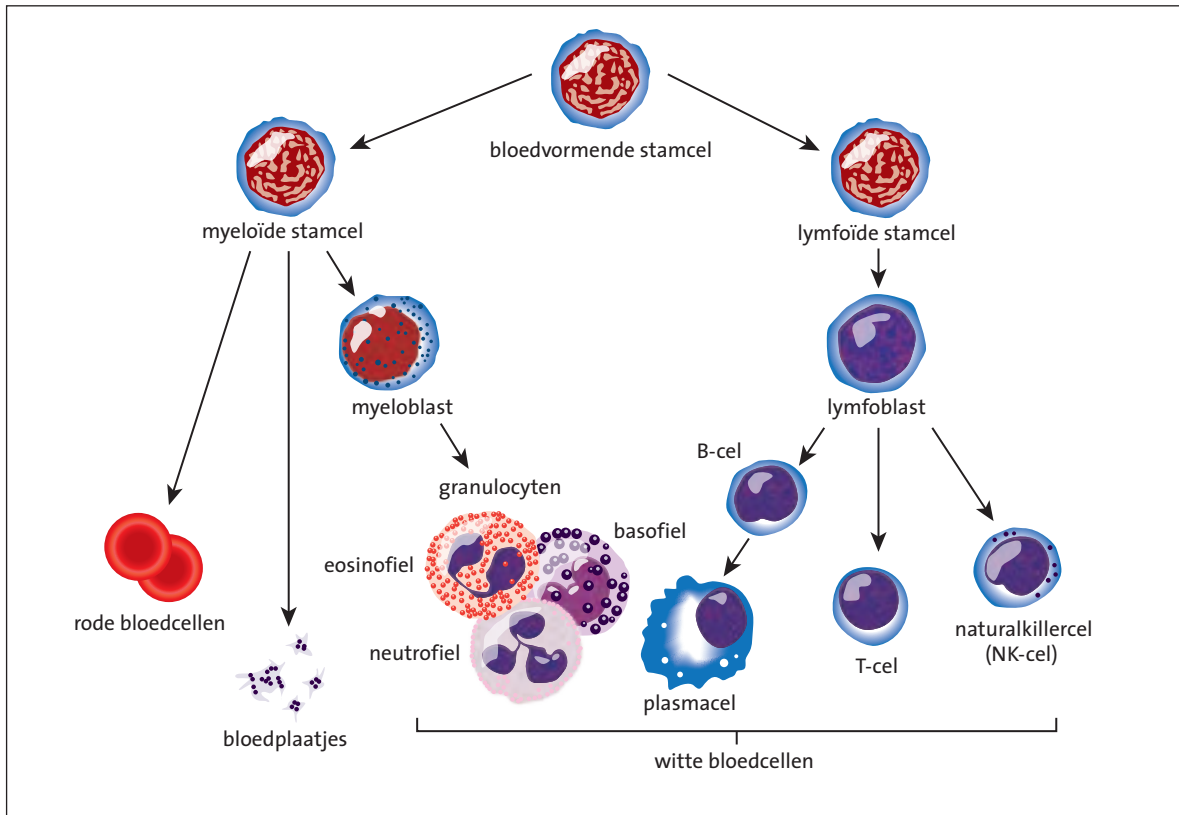
Volwassen stamcellen vormen bij verlies weer nieuwe cellen

Volwassen stamcellen

DE MEESTE lichaamscellen kunnen maar een aantal keer delen, daarna verliezen ze dit vermogen. Dat is maar goed ook, anders zou een organisme gedurende zijn hele leven blijven groeien. In de periode dat cellen nog wel kunnen delen, zoals tijdens de embryonale ontwikkeling, deelt een cel in twee cellen die net iets meer gedifferentieerd zijn dan de moedercel. Doordat differentiatie eenrichtingsverkeer is, specialiseren de cellen zich bij elke deling steeds meer. Op deze manier worden de verschillende celtypen en weefsels gevormd, ieder met een eigen specifieke functie. Ook al blijft de genetische informatie in de cel intact tijdens differentiatie, toch is een eenmaal gedifferentieerde cel niet in staat om een ander celtype te vormen. Een zenuwcel kan geen hartspiercel worden, een huidcel kan niet veranderen in een levercel. Dat komt omdat de genetische informatie, die in iedere gedifferentieerde cel precies gelijk is, niet in ieder cel meer volledig kan worden afgelezen (transcriptie). Bijvoorbeeld omdat er een chemische additie op delen van het DNA-molecuul is aangebracht, zodat de transcriptie wordt geblokkeerd. Dit principe van genexpressiebeïnvloeding wordt *epigenetica* genoemd.

In organen en weefsels van een volwassen lichaam zijn ook stamcellen aanwezig om bij verlies van cellen weer nieuwe cellen te vormen. Dit verlies kan zijn ontstaan door een natuurlijk verloop, beschadiging of ziekte. In tegenstelling tot de pluripotente embryonale stamcellen komen deze volwassen of *adulte* stamcellen dus van nature voor in het lichaam en deze blijven gedurende ons hele leven aanwezig. Een voorbeeld van volwassen stamcellen zijn cellen in het beenmerg die zorgen voor de vorming van bloedcellen.

Het vormen van bloedcellen uit beenmergstamcellen (hematopoïesis).



Volwassen stamcellen kunnen niet meer alles worden

Bloed bevat een aantal verschillende celtypen. Het meest bekend zijn wellicht de rode bloedcellen, erythrocyten, die het bloed de rode kleur geven en die belangrijk zijn voor het transport van zuurstof. Rode bloedcellen zijn maar een kort leven beschoren, gemiddeld is een rode bloedcel rond de 110 dagen aanwezig in het bloed waarna deze wordt afgebroken. Een rode bloedcel is niet in staat om te delen. Dit betekent dat er een continue aanvoer moet zijn van nieuwe rode bloedcellen en dit gebeurt door hematopoëtische of bloedvormende stamcellen die zich in het beenmerg bevinden. Deze stamcellen vormen normaal gesproken alleen maar bloedcellen. Niet alleen de rode bloedcellen,

maar ook de witte bloedcellen worden door deze stamcellen gevormd. Omdat de bloedvormende stamcellen meerdere typen gedifferentieerde cellen kunnen vormen, maar niet alle cellen, worden ze *multipotent* genoemd.

Een ander voorbeeld van volwassen stamcellen zijn bij een man of mannelijk dier de cellen die zorgen voor de productie van de spermacellen. Ook deze cellen worden voortdurend aangemaakt door middel van spermavormende stamcellen in de zaadbal. Deze stamcellen kunnen maar één celtype vormen: de spermacel. Deze stamcellen worden daarom *unipotent* genoemd.

De bloedvormende stamcellen in het beenmerg en de spermastamcellen in de zaadbal zijn voortdurend actief omdat er een continue behoefte aan

Van de meeste volwassen stamcellen is nog weinig bekend

nieuwe cellen is. Dit geldt echter zeker niet voor alle stamcellen in het lichaam. De meeste volwassen stamcellen in het lichaam bevinden zich in een rusttoestand waarbij ze niet of nauwelijks delen. Pas als er behoefte is aan een bepaald celtype, bijvoorbeeld na verlies van weefsel door ziekte of mechanische beschadiging, worden volwassen stamcellen actief.

Nog veel onderzoeksvragen...

Evenals embryonale stamcellen kunnen volwassen stamcellen buiten het lichaam, in vitro, worden gekweekt. In het juiste kweekmedium en onder de juiste kweekomstandigheden kunnen volwassen stamcellen in vitro zelfs vele malen delen en zo maanden worden gekweekt. Algemeen wordt aangenomen dat deze cellen echter niet het oneindige leven hebben, en dat de delingscapaciteit vermindert naarmate de cellen ouder worden. Van de meeste volwassen stamcellen is echter nog relatief weinig bekend. Zijn stamcellen aanwezig in alle weefsels van ons lichaam? Hoe kan een volwassen stamcel worden herkend tussen alle andere cellen? En als stamcellen herkend kunnen worden, hoe kunnen deze dan worden geïsoleerd en verzameld? Hoe moeten deze cellen in vitro worden gewekt, en hoe lang kunnen ze in vitro worden gekweekt? Wat is de differentiatie-capaciteit van de verschillende volwassen stamcellen? Wat zijn de signalen waardoor de verschillende stamcellen differentiëren in een bepaald celtype? Met andere woorden: heel veel vragen waarop nog geen eenduidig antwoord gegeven kan worden. Bovendien zullen de methoden voor herkenning, isolatie, kweek en differentiatie voor ieder stamceltype verschillend zijn.

...maar ook veel potentiële toepassingen

Een van de meest veelbelovende toepassingen van stamcellen is dat deze cellen kunnen worden gebruikt voor cel- of weefselregeneratie. Sommige

van dit soort behandelingen vinden al plaats. Het meest bekende is beenmergtransplantatie ter behandeling van een patiënt met een bloedaandoening, zoals leukemie. Het voordeel hierbij is dat patiënteigen cellen kunnen worden gebruikt. Van een patiënt worden bijvoorbeeld bloedvormende stamcellen geogst uit het beenmerg en tijdelijk opgeslagen. De patiënt kan ondertussen een behandeling ondergaan die meestal nadelig is voor het aanwezige beenmerg zoals een chemotherapie. Na de behandeling kunnen de bewaarde stamcellen teruggezet worden. Omdat de getransplanteerde cellen lichaamseigen zijn, accepteert het lichaam van de patiënt de cellen en worden ze niet afgestoten door het immuunsysteem.

Naast de bloedvormende stamcellen bevinden zich in het beenmerg ook *mesenchymale* stamcellen. Deze cellen kunnen relatief eenvoudig in vitro worden gekweekt en deze cellen hebben het vermogen om te differentiëren tot botcellen, spiercellen en vetcellen. Weinig mensen zullen zitten te wachten op vervanging van vetweefsel, maar zeker de vervanging van bot of kraakbeen door lichaamseigen cellen lijkt veelbelovend. Wederom hebben de mesenchymale stamcellen als voordeel dat lichaamseigen weefsel gemaakt kan worden.

Buiten het fabriceren van een weefsel ter vervanging van een beschadigd orgaan kunnen volwassen stamcellen gebruikt worden voor de vorming van mini-orgaantjes, ook wel organoïden genoemd. Leverstamcellen, geïsoleerd uit een leverbiopt, kunnen in vitro opgekweekt worden tot duizenden mini-orgaantjes om bijvoorbeeld verschillende medicijnen op te testen. Door patiënteigen leverstamcellen voor deze testen te gebruiken, kan een patiënt-specifieke medicijncocktail worden samengesteld. Nu wordt patiënt A nog met dezelfde medicijnen behandeld als patiënt B, maar is daar misschien veel minder bij gebaat. In de toekomst kunnen testen met (volwassen) stamcellen misschien vertellen dat patiënt A veel meer gebaat

Regeneratie

■ BAS DEFIZE

Regeneratie betekent letterlijk het vermogen van levende organismen om beschadigde weefsels te herstellen. Dat is niet echt iets bijzonders, zult u denken, dat kunnen wij ook. Inderdaad. Kleine beschadigingen van de huid of van spieren kunnen wij prima herstellen. Maar het regenereren van complete ledematen of zelfs de helft van een compleet lichaam, dat kunnen we niet. Veel dierlijke organismen kunnen dat wel, en planten kunnen zelfs een compleet nieuwe plant laten groeien uit een stukje blad. Zou het niet geweldig zijn als wij mensen dat vermogen ook zouden hebben?

De bestudering van regeneratieprocessen is dan ook een zeer actief veld in de ontwikkelingsbiologie dat voordeel heeft van de grote technische sprongen in de moleculaire biologie én het stamcelonderzoek. Want het zijn 'stamcelachtige' cellen die aan de basis staan van regeneratieve processen. Regeneratie kan ruwweg in vier verschillende vormen voorkomen:

· *Volwassen stamcel gemedieerde regeneratie*: zoals het constant vormen van bloed-

cellen, nieuwe huidcellen en haren, en het continue vervangen van de top laag van onze darmen;

· *Compensatoire regeneratie*: gedifferentieerde cellen krijgen tijdelijk hun vermogen tot delen en samenwerking terug. Dat gebeurt soms in mensen, zoals bijvoorbeeld in lever-regeneratie.

Alleen bij dieren:

· *Epimorfose*: cellen aan de basis van volwassen structuren zoals poten, vingers of staarten, gaan 'terug' in de ontwikkeling naar een stamcelachtige stadium en vormen een hele nieuwe poot, vinger of staart;

· *Morphallaxis*: vanuit een 'veld' in het organisme ontstaat een heel nieuw organisme, zoals bij stekken van planten en bij lagere organismen zoals de zeester.

De allerbelangrijkste vraag in regeneratieve processen is natuurlijk: hoe bepalen cellen welk patroon ze vormen? Waarom ontstaan er precies evenveel vingers aan een weer aangegroeide salamanderpoot en is die poot net zo lang als de afgehakte? Dit lijkt voorna-

melijk te worden gestuurd doordat cellen in de gebieden waar de regeneratie begint bepaalde stoffen vormen, zogenaamde *morfogenen*, waarop andere cellen reageren door te delen, te bewegen of te differentiëren. De concentratie morfogenen is het hoogst in de weefsels waar ze geproduceerd worden en wordt verder weg steeds lager. De cellen die op deze stoffen reageren produceren zelf ook weer morfogenen, zodat er een steeds ingewikkelder structuur van *morfogenetische velden* ontstaat. Er zijn veel morfogenen bekend die betrokken zijn bij de aanleg van bijvoorbeeld de menselijke arm, maar om de onderlinge beïnvloeding na te bootsen zodat er ook een nieuwe arm uitgroeit, zal nog lang duren, als dat al ooit lukt. Mensen zijn namelijk zo 'dom' om meteen littekenweefsel te gaan vormen, en dat stopt alle regeneratieve processen heel efficiënt.

Wanneer een poot van een salamander wordt afgehakt, groeit er 'vanzelf' weer een nieuwe poot aan, even lang en met precies evenveel vingers.



is bij een ander medicijn en daar minder bijwerkingen van ervaart.

De enorme diversiteit aan volwassen stamcellen heeft het onderzoek naar deze cellen niet makkelijker gemaakt. Regelmatig is het voorgekomen dat resultaten die door de ene onderzoeksgroep werden gepubliceerd, niet konden worden gereproduceerd door een andere onderzoeksgroep. Hierbij is vaak onduidelijk of het gaat om een verkeerde interpretatie van resultaten of de grote diversiteit aan volwassen stamcellen.

Kloneren en embryonale stamcellen

BINNEN DE biologie bestond lange tijd het dogma dat celdifferentiatie eenrichtingsverkeer is en dat dit proces onomkeerbaar is. Een eenmaal gespecialiseerde cel kan niet meer terug naar het embryonale stadium of een ander celtype vormen. Op zich is dit curieus omdat het totale genoom in de cellen niet verandert. In principe is in elke cel de informatie aanwezig om ieder mogelijk celtype te vormen, maar deze informatie kan na differentiatie simpelweg niet gebruikt worden. Het is alsof bij differentiatie bepaalde delen van het genoom afgeschermd worden. Bij verschillende celtypen worden verschillende delen van het genoom via ingewikkelde processen gelezen en andere delen afgeschermd. Maar in hoeverre is dit proces van differentiatie daadwerkelijk onomkeerbaar?

Goed beschouwd zijn de eicel en de spermacel ook gedifferentieerd. Toch vormen deze cellen wanneer ze met elkaar versmelten een *totipotent* cel; vanuit

De Afrikaanse klauwkikker *Xenopus laevis* is veel gebruikt voor kloononderzoek.



deze cel worden zowel de foetus, een deel van de placenta als de vruchtvlies gevormd. Het lijkt er daarom op dat de celvloeistof, het cytoplasma, van de eicel in staat is om de volledige genetische informatie van zowel de kern van de eicel als de kern van de spermacel toegankelijk of gebruiksklaar te maken. Dit gegeven heeft wetenschappers in de jaren '50 en '60 van de vorige eeuw aan het denken gezet. Het vermoeden bestond dat het cytoplasma van de eicel misschien ook wel in staat zou zijn om de volledige genetische informatie van een gedifferentieerde cel gebruiksklaar te maken, te 'herprogrammeren' zoals dit wordt genoemd.

Het herprogrammeren van kikkercellen

Er werden technisch lastige experimenten bedacht waarbij allereerst het totale DNA met een dunne pipet uit een eicel werd gehaald. Vervolgens werd er de kern van een gedifferentieerde cel ingebracht. Deze experimenten werden met eicellen van kikkers gedaan omdat deze relatief groot zijn en daardoor redelijk goed te hanteren. Bovendien kunnen bij sommige kikkersoorten vrij eenvoudig honderden eicellen afgenomen worden zonder dat dit schadelijk is voor de desbetreffende vrouwelijke kikker. Na inbrenging van de kern van de gedifferentieerde cel kan een korte elektrische puls ervoor zorgen dat de cel gaat delen en er een embryo wordt gevormd.

Het was de Britse ontwikkelingsbioloog John Gurdon die dit soort experimenten heeft geoptimaliseerd en waarvoor hij samen met de Japanner Shinya Yamanaka in 2012 de Nobelprijs voor de Geneeskunde won. Gurdon gebruikte de eicellen van een (uiteraard) volwassen kikker. Nadat hij de celkern uit de eicel had gehaald, bracht hij er met een micropipet de kern in van een darmcel van een kikkervisje. Na vele pogingen groeide er een intact levend kikkervisje uit deze cel. Het kikkervisje transformeerde ook tot een volwassen kikker. Deze volwassen kikker was genetisch identiek aan het



De Britse ontwikkelingsbioloog Sir John Gurdon.

kikkervisje van waaruit de darmcel was genomen. Hiermee was het onomstotelijk aangetoond dat een kern van een embryonale darmcel geherprogrammeerd kon worden tot een totipotente staat.

De gevormde kikker was genetisch identiek aan het kikkervisje waaruit de darmcel genomen was; het was zeggend een kloon. Het proces om genetisch identieke organismen te maken wordt dan ook klonen of kloneren genoemd. Nadat dit met het kikkervisje was gelukt, onderzocht Gurdon of het ook mogelijk was met een kern van een cel van een volwassen kikker. Hij haalde cellen uit de darm van een volwassen kikker en injecteerde de kernen in de eicellen waar hij de kern uit had gehaald. Er werden kikkervisjes gevormd, maar deze kikkervisjes bleken niet in staat om te veranderen in een volwassen kikker (metamorfoser). Het leek erop dat embryonale, niet volledig gedifferentieerde cellen, wel geherprogrammeerd konden worden tot een totipotente staat, maar dat dit niet meer mogelijk was bij kernen van een volwassen individu die volledig gedifferentieerd waren. Dit bleef lange tijd een dogma binnen de biologie. Tot 1997.



Dolly is opgezet in het National Museum of Scotland.

De wereld in de ban van Dolly

In 1997 maakte de wereld kennis met het schaap Dolly dat in feite het jaar ervoor al in het Schotse Roslin Instituut te Edinburgh was geboren. De geboorte van dit schaap bracht een kentering teweeg binnen de biologie. Dolly was het resultaat van een serie goed doordachte experimenten, ontworpen door de biologen Ian Wilmut en Keith Campbell en vergelijkbaar met de experimenten van Gurdon. Met dien verstande dat Dolly een product was van een eicel van een schaap van het *Scottish Blackface*-ras waarin een uiercel van een volwassen *Finn Dorset*-schaap was gebracht. Deze dieren zien er totaal verschillend uit waardoor direct zichtbaar was van welk DNA het dier gevormd was. Dolly bleek genetisch identiek aan de ooi waarvan de uiercel was afgenomen, vergelijkbaar met een eeneiige tweeling.

Dolly was het eerste gekloonde zoogdier, alleen zes jaar jonger dan haar 'tweelingzus'. Van de 277 eicellen die door Wilmut en Campbell met succes

werden gefuseerd met uiercellen werd uiteindelijk maar één schaap, Dolly, geboren. Het proces van klonen was, en is, dus niet erg efficiënt. De geboorte van Dolly maakte duidelijk dat, in tegenstelling tot wat voorheen gedacht werd, een volwassen gedifferentieerde cel geherprogrammeerd kan worden tot een totipotente cel. Hoe dit herprogrammeren exact in zijn werk ging, was en is voor een groot deel onduidelijk, dat bleek bijvoorbeeld uit de lage efficiëntie van kloneren.

Klonen voor therapie

Kloneren kan gebruikt worden om genetisch hoogwaardige dieren, zoals runderen, te reproduceren. Dit wordt *reproductief* kloneren genoemd. In combinatie met embryonale stamcellen is er echter een andere veelbelovende mogelijkheid, het zogenaamde *therapeutisch* kloneren.

Voor embryonale stamcellen zijn verschillende veelbelovende biomedische toepassingen te bedenken. Voorbeelden zijn het genereren van weefsels die gebruikt kunnen worden voor transplantatie, het bestuderen van een ziekteverloop, of het testen van medicijnen op gedifferentieerde cellen.

Aangezien humane embryonale stamcellen altijd afkomstig zijn van reageerbuisembryo's, zijn ze altijd genetisch verschillend van de patiënt. Mocht het mogelijk zijn om bijvoorbeeld hartspierweefsel te maken van embryonale stamcellen dan zullen deze cellen na transplantatie worden afgestoten door het afweersysteem van een patiënt. Ook voor het testen van patiënt-specifieke medicijnen (*personalized medicine*) zijn cellen die genetisch identiek zijn aan de patiënt essentieel. Humane embryonale stamcellen waar de celkern van de patiënt is ingebracht zou hier een oplossing voor kunnen bieden.

Wanneer de kern van een huidcel van een patiënt in een gezonde eicel geplaatst wordt, kan er zich een embryo vormen. In plaats van dit embryo vervolgens in een baarmoeder te plaatsen, zoals gebeurt met IVF-embryo's, kunnen hier

embryonale stamcellen van gemaakt worden. Deze embryonale stamcellen zijn genetisch identiek aan de patiënt. Weefsel gemaakt van deze cellen zal door de patiënt in principe niet worden herkend als lichaamsvreemd en niet worden afgestoten. Wellicht nog belangrijker is dat deze embryonale stamcellen kunnen differentiëren tot het type weefsel dat bij de patiënt niet goed functioneert. Daarbij kan onderzocht worden waarom de cellen niet goed functioneren, of welke medicijnen het beste werken voor de cellen en derhalve voor de patiënt.

Met
Yamanaka-
factoren
kunnen we
lichaams-
cellen
herprogram-
meren

Geïnduceerde pluripotente stamcellen

DE KLONERINGSEXPERIMENTEN laten zien dat het mogelijk is om een gedifferentieerde cel te herprogrammeren tot een pluripotente cel. Voor therapeutische toepassingen heeft dat grote voordelen. Gekloonde menselijke embryonale stamcellen zijn, zoals gezegd, genetisch identiek aan de lichaamscellen van de patiënt en worden dus niet afgestoten.

Maar aan het therapeutisch kloneren van mensen kleven nogal wat bezwaren, zowel praktische als ethische. Voor het kloneren zijn eicellen nodig. Het isoleren van eicellen, zoals bijvoorbeeld ook gedaan wordt voor een IVF-behandeling, is een zeer belastende behandeling voor de vrouw en brengt bovendien gezondheidsrisico's met zich mee. Bij therapeutisch kloneren wordt het gevormde embryo niet in een baarmoeder geplaatst, maar worden er stamcellen van gemaakt om een patiënt te genezen of om onderzoek te doen. Dit betekent dat dit embryo niet meer kan uitgroeien tot een persoon. In veel landen, zoals in Nederland, is deze vorm van embryo-onderzoek wettelijk niet toegestaan.

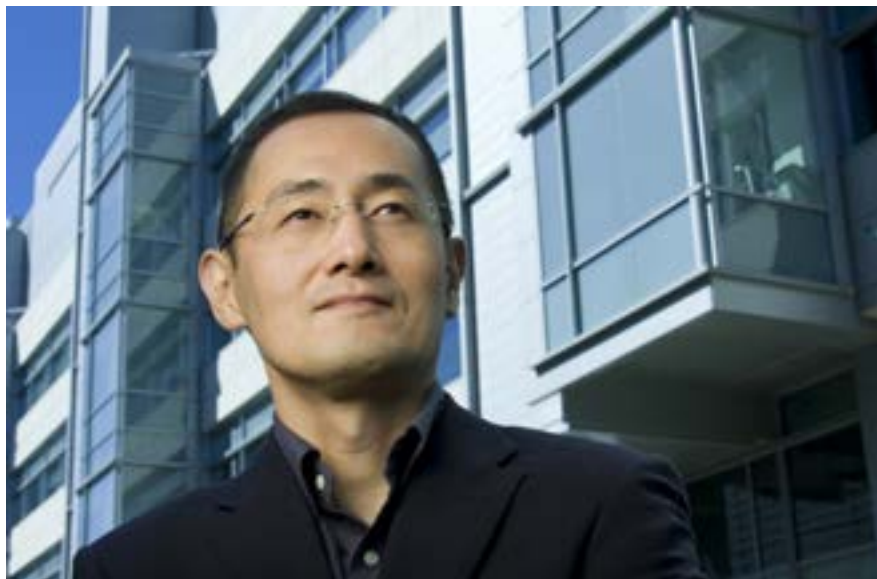
Met het kloneren om patiënt-specifieke stamcellen te maken, komt bovendien reproductief kloneren (klonen om een genetische kopie van een persoon te maken) een stukje dichterbij. Veel mensen en bevolkingsgroepen vinden dit onwenselijk. Het is mede daarom dat gezocht is naar alternatieven om gedifferentieerde cellen te herprogrammeren.

Yamanaka-factoren

In een ingenieuze serie van experimenten is men erin geslaagd om lichaamscellen te herprogrammeren naar een pluripotente staat zonder dat daar een embryo voor gevormd hoeft te worden. Deze

methode is ontwikkeld en voor het eerst beschreven door de Japanner Shinya Yamanaka in 2006 en is in essentie kinderlijk eenvoudig. Yamanaka redeneerde dat als een cel geherprogrammeerd kan worden door het cytoplasma van een eicel, het ook mogelijk moet zijn om dit buiten de eicel in vitro te doen met de factoren die noodzakelijk zijn voor het herprogrammeren. Factoren die mogelijk belangrijk kunnen zijn voor pluripotentie van cellen zijn transcriptiefactoren die in hoge mate tot expressie komen in vroege embryo's en in embryonale stamcellen. Transcriptiefactoren zijn eiwitten die er voor zorgen dat het DNA van vele verschillende genen afgelezen wordt. Andere kandidaatfactoren zijn genproducten die in verhoogde mate aanwezig zijn in tumoren, die ook oneindig blijven delen. In een ingenieus experiment werden 24 genen en combinaties van deze genen getest en uiteindelijk werd een combinatie van vier genen gevonden die voldoende bleek om gedifferentieerde cellen van het puntje van de staart van volwassen muizen te herprogrammeren. De vier genen coderen ieder voor transcriptiefactoren, ook

Shinya Yamanaka.



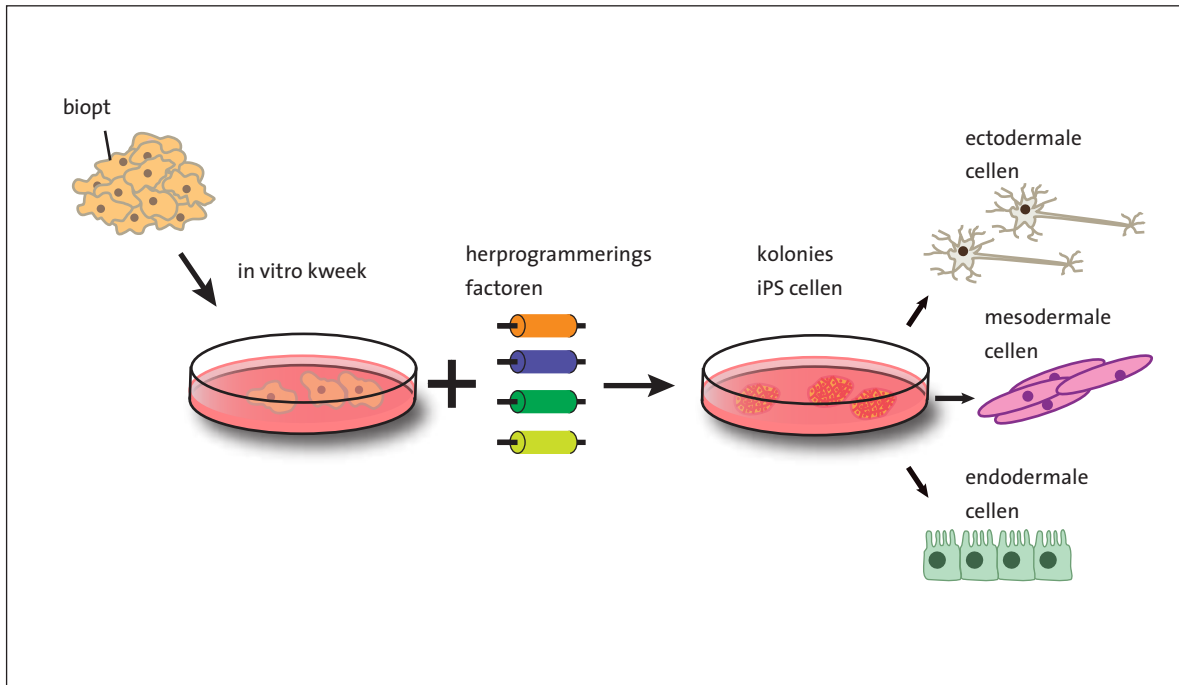
wel aangeduid als OCT4, KLF4, SOX2 en c-MYC. Deze worden nu de Yamanaka-factoren genoemd.

De cellen die zo worden geherprogrammeerd, gedragen zich vrijwel identiek als embryonale stamcellen: ze kunnen delen zonder dat ze hun eigenschap verliezen en ze kunnen differentiëren tot ieder celtype. Deze geherprogrammeerde cellen worden daarom *induced pluripotent stem cells* of iPS-cellen genoemd. Voor de cellen die oorspronkelijk deel uitmaakten van het puntje van de staart van een muis werd aangetoond dat ze inderdaad pluripotent waren door chimere muizen met de cellen te maken. Tegenwoordig is van vrijwel ieder celtype, zoals zenuwcellen, hartspiercellen en darmcellen, aangetoond dat er iPS-cellen van gemaakt kunnen worden. In 2007 werden voor het eerst humane huidcellen geherprogrammeerd tot iPS-cellen en er zijn zelfs iPS-cellen gemaakt van patiënten van over de tachtig jaar. Dat dit een belangrijke ontdekking was blijkt onder meer uit het feit dat Yamanaka er in 2012 de Nobelprijs voor Geneeskunde voor kreeg.

Huidcellen herprogrammeren

Om cellen te herprogrammeren, worden de factoren niet rechtstreeks aan de cellen gegeven, maar wordt er gezorgd dat de cellen DNA opnemen dat codeert voor de factoren en ervoor zorgt dat de factoren actief zijn. Het resultaat is zondermeer spectaculair te noemen. Huidcellen kunnen worden afgenomen, in een kweekbakje geplaatst, behandeld met de Yamanaka-factoren en een deel van de cellen zal zich gaan gedragen als embryonale stamcellen. Wat er exact in de cellen gebeurt, is niet duidelijk. Het proces is om onduidelijke redenen niet erg efficiënt: minder dan 1% van de cellen wordt geherprogrammeerd. Omdat het eenvoudig is om bijvoorbeeld via een biopt duizenden huidcellen te verkrijgen, geeft deze techniek voldoende ruimte om cellen te herprogrammeren.

Om het DNA in de cellen te krijgen, wordt in



veel gevallen gebruikgemaakt van retrovirussen. Deze virussen zorgen ervoor dat het DNA ingebouwd wordt in het genoom van de cel die door het virus wordt geïnfecteerd. Daar zijn een aantal nadelen aan verbonden. Het grootste nadeel is dat de inbouw van het DNA in het genoom niet te sturen is: meestal worden er meerdere kopieën van het DNA willekeurig op meerdere plaatsen in het genoom gezet. Als de stukken DNA ingebouwd worden op de plek waar zich een belangrijk gen bevindt, kan dit gen geïnactiveerd worden, met alle gevolgen van dien. Omdat dit niet wenselijk is, zijn er inmiddels methoden ontwikkeld om de Yamanaka-factoren in een cel tot expressie te brengen zonder dat er DNA in het genoom wordt ingebouwd, of om het ingebouwde DNA, nadat de cellen zijn geherprogrammeerd, weer te verwijderen.

Zoals het er nu naar uitziet lijken de iPS-cellen in grote mate op de embryonale stamcellen van

een gekloond embryo. Het grote voordeel is dat er op deze manier patiënt-specifieke pluripotente cellen gekweekt kunnen worden zonder te klonen en zonder opoffering van een menselijk embryo. Het onderzoek naar patiënt-specifieke stamcellen met het oog op therapeutisch kloneren is daardoor op een lager pitje komen te staan. De iPS-cellen zijn zeer nuttig voor de biomedische wetenschap. Omdat het pluripotente stamcellen zijn kunnen ze differentiëren tot verschillende weefseltypes. Daarmee kan de vorming van weefsel bestudeerd worden, wordt onderzoek naar het ontstaan of verloop van ziektes mogelijk en kan getest worden welke medicijnen het beste werken voor de patiënt van wie de iPS-cellen zijn gemaakt.

Verantwoord omgaan met humane

■ HENK JOCHEMSEN

DE VERWACHTINGEN van onderzoek naar menselijke stamcellen zijn hoog gespannen, zoals al uit het voorwoord van dit cahier blijkt. Maar is het gebruik van stamcellen ook altijd en voor iedereen ethisch verantwoord? Van de diverse typen stamcellen die in dit hoofdstuk beschreven zijn, is het gebruik van volwassen stamcellen ethisch het minst problematisch. Hieraan zijn geen andere principiële vragen verbonden dan die gelden voor alle (nieuwe) medische technieken. De humane embryonale stamcellen (hES-cellen), die tot alle weefseltypen kunnen uitgroeien en voor disfunctionerende weefsels of cellen een therapie zouden kunnen bieden, zijn gezien hun afkomst ethisch omstreden. Dat geldt ook voor de embryonale stamcellen afgeleid van 'kloonembryo's', waarbij bovendien ethische vragen over de gebruikte kloontechniek komen kijken. Tot slot zijn er de geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen) afkomstig van lichaamscellen.

Het fundamentele ethische probleem bij het gebruik van hES is de oorsprong ervan: humane embryo's die door afname van ES-cellen teloorgaan. Dat geldt zowel voor hES-cellen van 'gewone' menselijke embryo's als voor ES-cellen van kloonembryo's. Voor humane embryo's geldt de vraag naar de beschermwaardigheid. Er is een visie (die de auteur dezes deelt) dat het menselijke embryo *volledige* beschermwaardigheid verdient, ook als het in vitro tot stand wordt gebracht. (Volledige beschermwaardigheid is niet hetzelfde als *absolute* beschermwaardigheid dat inzet van alle mogelijke middelen zou eisen.) Die visie impliceert dat embryo's – voor zover ze al in vitro tot stand

gebracht worden – zo worden behandeld dat hun kans op een 'normale' ontwikkeling tot geboorte als kind wordt bevorderd en ze niet met opzet gedood worden, ook niet na gebruik in onderzoek. Hierbij gelden in het kort drie overwegingen: biologische entiteit, dualiteit en eenduidig begin.

Biologische entiteit

Biologisch gezien is het menselijk embryo een nieuwe biologische entiteit, met een eigen unieke genetische bagage en daarmee verbonden ontwikkelingspotentieel, die als individu van de soort *Homo sapiens* (de mens) een continue, voor de soort typische, biologische ontwikkeling zal doormaken. Met andere woorden: vanuit biomedisch gezichtspunt is er *geen reden* het embryo *niet* als een menselijk wezen te zien en te behandelen. Tweelingvorming kan als een vorm van ongeslachtelijke voortplanting worden gezien, die aan de menselijke status van het embryo niet hoeft af te doen. Ook het gegeven dat in de natuurlijke situatie een (aanzienlijk) deel van de embryo's vroeg sterft, bewijst niet dat het daarin niet om een ontkiemend mensenleven ging. Een bepaalde gang van zaken in de natuur vormt op zichzelf geen ethisch argument. In de natuur komen allerlei vormen van niet-moreel kwaad naar voren.

Dualiteit

In de menselijke ervaring gaat het menszijn het strikt lichamelijke bestaan te boven. Het menszijn kent een tweeledigheid (dualiteit) van lichaam/materie aan de ene en geest/spiritualiteit aan de andere kant. Die twee dimensies vormen een

stamcellen



geïntegreerde eenheid. Maar als die twee dimensies een eenheid vormen, dan moet dus vanaf het lichamelijke begin ook de geestelijke dimensie, ten minste latent, aanwezig zijn. Want als die geestelijke dimensie er niet is, dan moet die er later 'bijkomen'. Men komt dan tot een vorm van dualisme (er komt in een latere fase 'iets' bij), òf tot materialistisch monisme dat stelt dat er ten diepste alleen materie is, waaruit het spirituele als verschijnsel kan 'opkomen' (emergeren). Deze alternatieven kennen serieuze bezwaren.

Eenduidig begin

De zygote vormt het enige biologisch eenduidige begin van het menselijk individu en biedt daarom voor handhaving van bescherming van het leven van mensen in alle verschijningsvormen de beste uitgangspositie. Het toekennen van volledige beschermwaardigheid in een latere fase heeft altijd iets willekeurig en daarmee iets bedreigends voor bepaalde categorieën van mensen die ook de voor het menszijn kenmerkend geachte eigenschappen, bijvoorbeeld het vermogen tot bewuste communicatie niet (meer) bezitten.

Een andersoortige ethische overweging tegen therapeutische inzet van hES-cellen is dat ze door hun onbeperkte vermogen tot delen een neiging hebben tot tumorvorming. Verder zullen hES-cellen die niet van de ontvanger (patiënt) zelf afkomstig zijn immunologische afstoting oproepen en dus de onderdrukking daarvan vereisen. Dit geldt niet voor kloonembryo's, maar een ethisch probleem daarbij is dat het 'maken' van dergelijke embryo's en het oogsten van embryonale cellen

ervan een heel lage doelmatigheid kent en per patiënt daarom een groot aantal menselijke eicellen nodig is. Het verkrijgen daarvan kent ook ethische problemen, onder meer risico's voor de vrouw die doneert.

De oorsprong van iPS-cellen is ethisch niet problematisch. Qua genetische geschiktheid lijken iPS- en hES-cellen van kloonembryo's vergelijkbaar. Verder lijkt het therapeutisch potentieel van iPS-cellen niet onder te doen voor die van hES-cellen. Daarmee is het de vraag of het wel nodig is hES-cellen te 'produceren' voor vormen van medische relevant onderzoek dat alleen met die cellen verricht zou kunnen worden. Wel zal ook therapeutisch gebruik van iPS-cellen grondig onderzocht moeten worden op effectiviteit en veiligheid, bijvoorbeeld het risico van tumorvorming.

Kortom, er zijn vanuit ethisch gezichtspunt goede redenen om onderzoek te verrichten naar de therapeutische inzet van iPS-cellen en om geen humane embryo's meer te gebruiken om nieuwe stamcellijnen te maken. Voor bestaande embryonale stamcellijnen zou een regeling getroffen kunnen worden.

Artist impression van een embryo.



**Stamcellen hebben de weg
naar de kliniek gevonden.
Van beenmergtransplantatie
tot geprinte weefsels.**

624

Stamcellen in de kliniek

Voor kwaadaardige ziekten zoals leukemie worden in de kliniek al stamceltransplantaties uitgevoerd. En nieuwe mogelijkheden liggen in het verschiet voor het printen van weefsels en kweken van organen. Zo strikt als stamceltherapie geregeld is bij de mens, zo vrij blijkt dit bij dieren te zijn.

Stamceltransplantaties

■ MICHEL SCHAAP

BIJ PATIËNTEN met kwaadaardige bloedziekten zoals leukemie, agressieve vormen van lymfeklierkanker (Hodgkin, Non Hodgkin lymfoom) of patiënten met beenmergfalen die geen adequate bloedaanmaak meer hebben, worden stamceltransplantaties uitgevoerd. Een stamceltransplantatie biedt de beste kans op definitieve genezing van de ziekte of kan de ziekte zo ver mogelijk terugdringen om een zo lang mogelijke overleving te bewerkstelligen. Er zijn twee soorten stamceltransplantaties: autologe en allogene. Bij autologe transplantaties krijgen patiënten hun eigen stamcellen terug, bij allogene transplantaties zijn de stamcellen afkomstig van een donor.

Transplantatie met eigen stamcellen

Bij een autologe stamceltransplantatie wordt de ziekte met een aantal chemokuren eerst zo ver

mogelijk teruggedrongen. In dit stadium vindt nog steeds een vrij vlot herstel van het beenmerg plaats omdat de stamcellen bij deze kuren nog gespaard blijven. Zieke cellen zijn over het algemeen gevoeliger voor chemotherapie dan stamcellen. Vervolgens worden van de patiënt voldoende stamcellen verzameld die tijdelijk worden opgeslagen in vloeibare stikstof (-196°C). Onder deze condities kunnen stamcellen zeer lang bewaard worden en in leven gehouden.

Nadat de stamcellen zijn geoogst, wordt de patiënt met een zeer hoge dosis chemotherapie behandeld (conditionering) om de ziekte volledig te vernietigen dan wel zo ver mogelijk terug te dringen. Deze hoge dosis (myeloablatieve) chemotherapie schakelt ook de bloedvormende stamcellen in het beenmerg uit. Zonder een zogenaamde *stem-cell rescue* met de opgeslagen autologe stamcellen zou het beenmerg zich vrijwel nooit meer kunnen herstellen. De patiënt zou binnen zeer korte tijd kunnen overlijden aan ernstige bloedingen of infecties, omdat ook de witte bloedcellen van zijn



Voor een autologe stamceltransplantatie worden de lichaamseigen bloedvormende stamcellen uit het beenmerg tijdelijk ingevroren.

afweersysteem niet meer uit de bloedvormende stamcellen kunnen worden gevormd. Ongeveer 24 uur na het afronden van de behandeling met de hoge dosis chemotherapie worden de stamcellen uit de vriezer gehaald, en na ontdooien via een infuus (vergelijkbaar met een bloedtransfusie) aan de patiënt teruggegeven. De stamcellen komen in de bloedsomloop terecht, en stromen met het bloed vervolgens door de beenmergruimte. De stamcellen weten net als postduiven die naar hun hok terugvliegen dat ze weer in de beenmergruimte moeten gaan nestelen en voor nakomelingen (bloedcellen) moeten zorgen. De patiënt ligt al die tijd in het ziekenhuis, wordt tijdelijk ondersteund door bloed- en bloedplaatjestransfusies en wordt in daarvoor speciaal ingerichte kamers in een zo schoon mogelijke omgeving verpleegd. Ongeveer drie weken na het toedienen van de stamcellen hebben deze zich voldoende weten te vermenigvuldigen. De stamcellen zijn weer in staat om alle bloedcellen in ruime mate aan te maken en ook de afweer is weer voldoende hersteld om infecties de baas te kunnen.

Autologe stamceltransplantaties worden vooral uitgevoerd bij bloedziekten waarbij de ziekte niet in het beenmerg, maar bijvoorbeeld in lymfeklieren zit, zoals bij de ziekte van Hodgkin of het Non Hodgkin Lymfoom. De kans dat de getransplanteerde stamcellen vervuild zijn met kwaadaardige cellen is dan ook minder groot. Wanneer er op het moment van het oogsten van de stamcellen nog veel zieke cellen aanwezig zijn, zoals bij leukemieën het geval kan zijn, is de kans op genezing erg klein. Een andere mogelijkheid is dan een allogene stamceltransplantatie.

Transplantatie met donorstamcellen

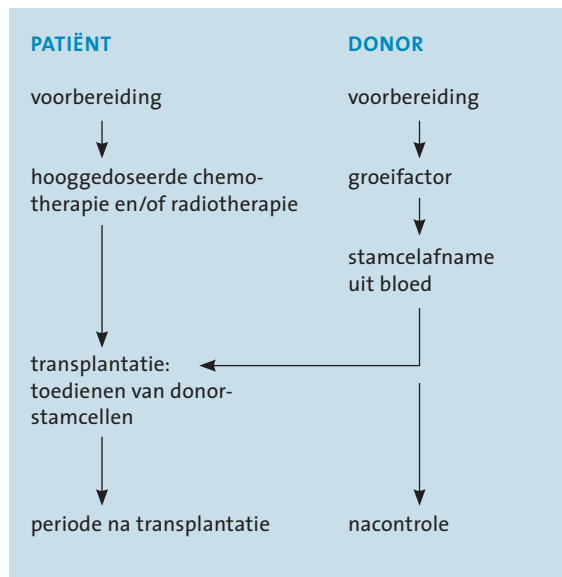
Bij een *allogene* stamceltransplantatie wordt geen gebruikgemaakt van lichaamseigen stamcellen maar van een donorbroer of -zus met dezelfde weefselkenmerken (HLA-identiek) als de patiënt of van een vrijwillige donor uit de internationale stamcel donorbank die qua weefselkenmerken overeenkomt met de patiënt. Het eiwit HLA – Humaan Leucocyten Antigeen – is een molecuul op het oppervlak van cellen en kan een reactie van het afweersysteem opwekken. De kans op een geschikte broer of zus bedraagt 25-30% per familielid omdat de HLA-kenmerken via vader en moeder worden overgeërfd. Verschillen de donor en ontvanger te veel van elkaar, dan wordt het transplantaat door de patiënt afgestoten of gaat het transplantaat zich misdragen in de patiënt (*graft-versus-host* ziekte).

Het principe van de allogene stamceltransplantatie is aanvankelijk ontwikkeld vanuit de gedachte een patiënt stamcellen te geven waarin geen kwaadaardige cellen meer aanwezig zijn, ze zijn immers afkomstig van een gezonde donor. Vanuit de getransplanteerde stamcellen ontstaan onder andere witte bloedcellen die in de patiënt een nieuw afweersysteem gaan bouwen. Zijn er ondanks een zo groot mogelijke gelijkenis van weefselkenmerken tussen donor en patiënt toch

kleine verschillen aanwezig, dan herkent het nieuwe afweersysteem deze en doet het waar het voor opgeleid is: vreemde indringers aanvalen. Bevinden deze kenmerken zich op gezonde weefsels, dan leidt dit tot de belangrijkste bijwerking van een allogene stamceltransplantatie: de graft-versus-hostziekte (omgekeerde afstoting). Gezonde weefsels worden aangevallen door de afweercellen van de donor en er kunnen levensbedreigende ontstekingsreacties in het lichaam ontstaan.

Het kan ook dat de gezonde weefsels van de patiënt relatief met rust worden gelaten en juist de zieke cellen door het nieuwe afweersysteem als 'vreemd' worden herkend, actief worden aangevallen en worden opgeruimd. Op deze manier werkt een allogene stamceltransplantatie in feite als actieve immunotherapie waarbij het donoraafweersysteem in staat is om achtergebleven kwaadaardige cellen op te sporen en te vernietigen. We noemen dit het graft-versus-leukemia- of *graft-versus-tumoreffect*. Bij de allogene stamceltransplantatie wordt specifiek van dit principe gebruikgemaakt. Het immunologische principe van een stamceltransplantatie heeft een belangrijke rol in de genezing van de patiënt. Dit betekent dat in tegenstelling tot de voorbereidende chemotherapie bij een autologe stamceltransplantatie, de conditionering veel minder intensief kan zijn, omdat je probeert de restziekte niet met chemotherapie maar via het afweersysteem van de donor op te ruimen.

Doordat de conditionering minder intensief kan, zijn we tegenwoordig ook in staat om oudere en minder fitte patiënten allogene te transplanteren en veel meer patiënten voor deze behandeling in aanmerking te laten komen. Net als bij een autologe stamceltransplantatie wordt de patiënt voor de stamceltransplantatie behandeld met chemotherapie. Deze chemotherapie is nu niet gericht op het vernietigen van eventueel achtergebleven



Overzicht stappen
allogene transplantatie

ziekte, maar vooral bedoeld om het afweersysteem van de patiënt uit te schakelen. De donorcellen mogen immers niet afgestoten worden door de patiënt. De stamcellen worden ook hier via een infuus toegediend en na een dag of veertien kunnen we de eerste nakomelingen van de donorstamcellen aantreffen in het bloed van de patiënt. Uiteindelijk is het doel dat alle bloedcellen van de patiënt vervangen worden door donorcellen en er geen kwaadaardige bloedcellen meer aanwezig zijn.

Dat een allogene stamceltransplantatie niet in 100% van alle gevallen genezing brengt, komt onder andere door complicaties van de transplantatie en kans op terugkeer van de ziekte. Enerzijds vormt met name de graft-versus-hostziekte een risico, anderzijds kan het ook voorkomen dat het immuunsysteem van de donor niet in staat is alle zieke cellen te herkennen en definitief op te ruimen, met terugkeer van de ziekte tot gevolg. Afhankelijk van het soort ziekte en de agressiviteit van de ziekte lukt het dan uiteindelijk om 30-70% van alle patiënten blijvend te genezen.

Allogene stamceltrans- plantatie werkt in feite als actieve immuno- therapie

Stamcellen verzamelen

In de beenmergruimte bevinden zich de bloedvormende stamcellen die geschikt zijn om stamceltransplantaties mee uit te voeren. De oudste methode om deze stamcellen te oogsten is het rechtstreeks opzuigen van deze stamcellen met beenmerg-aspiratienaalden. De patiënt of stamceldonor wordt hiervoor kortdurend onder narcose gebracht en twee artsen verzamelen in een half uur tot drie kwartier voldoende stamcellen om een transplantatie succesvol te laten plaatsvinden. Een tweede, modernere en tegenwoordig de meest gebruikte manier om stamcellen te verzamelen is de patiënt of stamceldonor (als het om een allogene stamceltransplantatie gaat) een aantal dagen een groeihormoon voor bloedcellen onder de huid te laten spuiten. Het beenmerg wordt hierdoor extra gestimuleerd jonge bloedcellen aan te maken waar-

onder ook veel bloedstamcellen. Onder invloed van deze groeistoffen verlaten de bloedstamcellen ook de beenmergruimte, iets wat ze normaal gesproken niet doen, en komen ze in het rondstromende bloed terecht. Artsen kunnen de hoeveelheid stamcellen in de bloedbaan nauwkeurig meten en volgen. Op het moment dat de hoeveelheid stamcellen in het bloed heel hoog is, leggen ze de patiënt of donor aan een aferesemachine. Dit is een zeer geavanceerde centrifuge waarbij net als bij hemodialyse het bloed vanuit het lichaam naar een centrifuge wordt geleid. In deze centrifuge worden de stamcellen verzameld. Alle andere niet voor de transplantatie noodzakelijke bloedcellen gaan direct weer terug naar de patiënt of donor. Na vier tot vijf uur centrifugeren zijn er voldoende stamcellen verzameld om een patiënt te transplanteren.



Afname van stamcellen bij een vrijwillige stamceldonor met een aferesemachine, een soort centrifuge die de stamcellen verzamelt.



Reeds verzamelde stamcellen (in zak) tijdens een afereseprocedure.

Nieuwe bronnen voor donorstamcellen

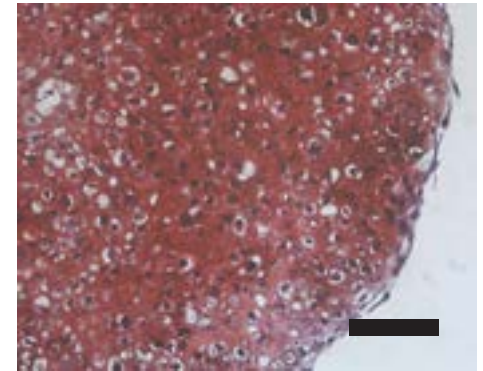
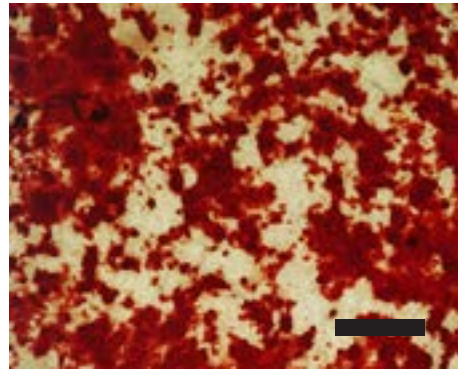
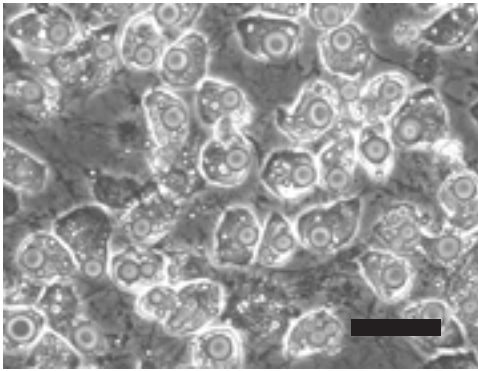
Op dit moment vindt er veel onderzoek plaats naar het beperken van de graft-versus-hostziekte en het optimaliseren van het graft-versus-tumoreffect. Dit kan onder andere worden bereikt door extra medicatie aan de behandeling toe te voegen die het donorimmuunsysteem op het juiste tijdstip en op de juiste wijze kan stimuleren kwaadaardige cellen beter te herkennen en effectiever op te ruimen. Tegelijkertijd lukt het ook steeds beter om grotere verschillen qua weefselkenmerken tussen donor en patiënt toe te staan. Bij het ontbreken van een HLA-identieke donorbroer of -zus en het ontbreken van een geschikte donor in het wereldwijde donorbestand kan dan gebruikgemaakt worden van stamcellen uit navelstrengbloed, dat beschikbaar is via navelstrengbloedbanken, of kunnen vader, moeder of een ander naast familielid stamcellen doneren (haplo-identieke stamceltransplantaties). Dit biedt nieuwe perspectieven voor patiënten met een kwaadaardige bloedziekte voor wie tot voor kort geen geschikte donor aanwezig was.

Weefselregeneratie en tissue-engineering

■ MARCEL KARPERIEN

DE ONTDEKKING van de mesenchymale stamcellen is te danken aan het pionierswerk van de Russische onderzoeker Alexander Friedenstein. In het midden van de jaren zestig van de vorige eeuw beschreef hij voor het eerst cellen die sterk leken op fibroblasten (bindweefselcellen) en die hij relatief eenvoudig kon isoleren uit het beenmerg. In tegenstelling tot de andere bloedvormende cellen in het beenmerg waren deze fibroblast-achtige cellen in staat om aan het plastic van een petrischaaltje te hechten. Na enkele uren konden de bloedcellen eenvoudig verwijderd worden door het petrischaaltje voorzichtig te wassen. De fibroblast-achtige cellen bleven achter en groeiden uit tot kleine kolonies. Dit is nog steeds verreweg de eenvoudigste manier om deze cellen uit het beenmerg te isoleren.

Friedenstein toonde vervolgens aan dat deze cellen multipotente eigenschappen bezaten; de cellen konden differentiëren naar botvormende cellen, kraakbeencellen, vetcellen en naar mesenchymale stromale cellen die de functie van de bloedvormende stamcellen konden ondersteunen. Friedenstein noemde deze cellen destijds fibroblast-achtige 'colony forming units'. Pas in de jaren tachtig van de vorige eeuw kwam voor dit celtype de naam mesenchymale stamcel (MSC) in zwang vanwege hun vermogen om in vitro te differentiëren naar verschillende typen bindweefsel. Een ander kenmerk van een stamcel is het vermogen om zichzelf te vernieuwen. Zelfvernieuwing is echter nog niet onomstotelijk aangetoond voor MSCs in tegenstelling tot bijvoorbeeld de embryonale stamcel en de bloedvormende stamcel. Dit is de reden dat in de wetenschappelijke literatuur



Afhankelijk van de kweekcondities kunnen mesenchymale cellen (MSCs) geïsoleerd uit het beenmerg van muizen differentiëren naar vetdruppeltjes bevattende vetcellen (links), botcellen die hun extracellulaire matrix mineraliseren (botmineraal is zichtbaar gemaakt door de rode aankleuring) (midden), of kraakbeencellen die een extracellulaire matrix aanleggen van collageen type 2 en glycosaminoglycanen (rechts). Deze laatste suikermoleculen zijn zichtbaar gemaakt door de lichtrode aankleuring. Vergroting links 0,01 millimeter, midden en rechts 0,1 millimeter.

MSCs ook wel aangeduid worden als mesenchymale *stromale* cellen.

Sinds de ontdekking van Friendstein zijn MSCs inmiddels geïsoleerd uit nagenoeg alle weefsels van het menselijk lichaam. Weefsels met een groot regeneratief vermogen, zoals bot en onderhuids vetweefsel, bevatten relatief veel MSCs. Foetaal weefsel bevat een hoger percentage MSCs dan volwassen weefsel en met het ouder worden neemt dit percentage verder af. Tijdens de foetale ontwikkeling en de kindertijd spelen deze cellen een primaire rol bij de aanleg en groei van organen. Aan het eind van de pubertijd, wanneer de groei stopt, verandert hun rol. In het volwassen lichaam spelen de MSCs een centrale rol bij het onderhouden van weefselhomeostase door te zorgen voor nieuwe aanwas van cellen om versleten en afgestorven cellen te vervangen.

Stamcel als dirigent in weefselherstel

Verder spelen deze cellen een essentiële rol bij het wondgenezingsproces na het oplopen van een trauma. Signaalmoleculen die vrijkomen in het beschadigde weefsel zijn in staat om MSCs te mobiliseren en actief naar de plaats van onheil te laten migreren. Eenmaal ter plekke kunnen deze cellen, gebruikmakend van hun multipotente eigenschappen, het beschadigde weefsel herstellen door te differentiëren naar nieuwe weefsel-

specifieke cellen. Althans dat was het idee. Recent onderzoek heeft aangetoond dat deze simplistische gedachte over de rol van MSCs bij weefselherstel niet langer houdbaar is. Nieuwe inzichten schrijven een andere, zo niet nog belangrijkere rol toe aan de MSCs in weefselherstelreacties: de MSC wordt nu veel meer gezien als de dirigent van het herstelproces. Als reactie op een weefselbeschadiging scheidt de MSC verschillende groeifactoren uit die de activiteit van immuuncellen remmen en ontsteking onderdrukken. Daarnaast scheiden ze groeifactoren uit die de omliggende cellen aanzetten tot delen en weefselvorming. De MSC reageert hierbij sterk op zijn omgeving. Signalen die de MSC opvangt uit zijn omgeving zorgen voor een cellulaire respons die optimaal afgestemd is op de behoefte van het zich herstellende weefsel. Elke fase van het herstelproces, maar ook elk weefsel, vraagt immers om een eigen, specifieke set van groeifactoren voor optimaal herstel. Deze nieuwe inzichten betekenen overigens niet dat de MSC nooit differentieert naar een weefsel-specifieke cel, maar de hoeveelheid cellen die dit gedrag vertoont, lijkt relatief klein. De MSC als dirigent in een zogenaamde trofische of ondersteunende rol is van groter belang. Veel van de klinische trials die op dit moment plaatsvinden met patiënteigen MSCs beogen juist deze eigenschap te benutten om zo weefselherstel te bespoedigen.

Het gemak waarmee MSCs geïsoleerd en gekweekt kunnen worden, hun rol in natuurlijk weefselherstel, en hun vermogen om te differentiëren in verschillende celtypen, leidden in de jaren negentig van de vorige eeuw tot een ware hausse en groot optimisme. Genezing van onbehandelbare gecompliceerde botbreuken of van kraakbeen-trauma in het gewricht lag voor het oprapen door simpelweg gebruik te gaan maken van patiënt-eigen MSCs. Dit optimisme werd ondersteund met eerste (pre)klinische data die veelbelovende resultaten lieten zien.

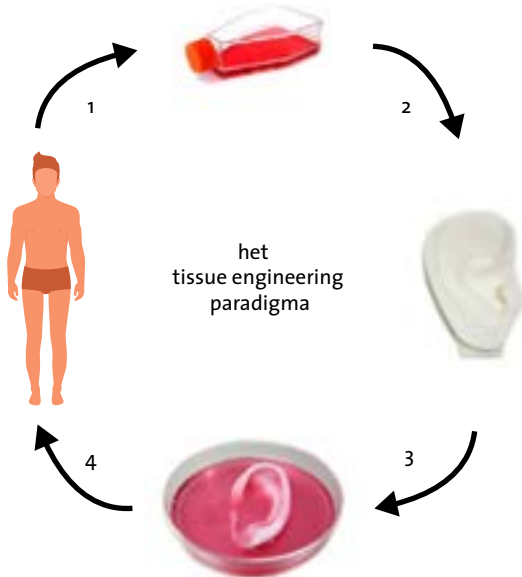
Nieuwe discipline tissue-engineering

De beschikbaarheid van MSCs heeft ook een grote impuls gegeven aan de ontwikkeling van een nieuwe discipline die bekend staat als *tissue-engineering*. In de *tissue-engineering* wordt kennis vanuit de biologie en geneeskunde gecombineerd met inzichten vanuit typische engineeringdisciplines zoals de chemie, materiaalkunde, de fysica en de mechanica. Met deze ingenieursvaardigheden zou het mogelijk moeten zijn om nieuwe organen en

weefsels voor transplantatie te maken in het laboratorium.

Het klassieke tissue-engineeringconcept bestaat uit vier stappen. Eerst wordt van een patiënt met bijvoorbeeld een onbehandelbare gecompliceerde botbreuk een weefselbiopt genomen (1). Uit het biopt worden MSCs geïsoleerd die men vervolgens laat opgroeien in het laboratorium (2). Wanneer voldoende cellen verkregen zijn, kunnen deze cellen aangezet worden tot het vormen van nieuw botweefsel (3). Hierbij wordt vaak gebruikgemaakt van een dragermateriaal, dat als tijdelijke scaffold dient voor het nieuw te vormen weefsel. Het geeft structuur en mechanische eigenschappen die normaal pas ontstaan als het weefsel volledig uitgerijpt is. (4) Ten slotte wordt het artificiële weefsel teruggeplaatst in de patiënt.

In een alternatieve benadering kunnen de cellen na opgroeien ook rechtstreeks in het beschadigde gebied teruggeplaatst worden om *in vivo* bij te dragen aan de vorming van nieuw weefsel. Een klassiek voorbeeld van tissue engineering is het experiment waarin op de rug van een muis een nieuw oor werd gekweekt.



Schema van het tissue-engineeringparadigma voor een patiënt die door een ongeval een oor is verloren:

- 1 isolatie stamcellen uit de patiënt en vermenigvuldiging via celkweek;
- 2 stamcellen worden gecombineerd met een dragermateriaal in de vorm van een oorschelp;
- 3 met weefselkweek wordt een functionele oorschelp gemaakt;
- 4 oorschelp wordt in de patiënt getransplanteerd.

Uitdaging: grotere weefsels in leven houden

De praktijk is echter weerbarstiger. Het maken van functioneel weefsel blijkt veel uitdagender dan in eerste instantie gedacht. Het is relatief eenvoudig om MSCs in het laboratorium te laten differentiëren naar bot-, kraakbeen- en vetachtige cellen en hiermee miniweefseltjes te maken van enige millimeters groot. Wanneer je deze cellen en het nieuw gevormde weefsel in detail gaat bestuderen, vind je een aantal overeenkomsten maar ook nog steeds een groot aantal verschillen met natuurlijk weefsel. Kortom de differentiatieprotocollen zijn nog niet toereikend om in het laboratorium op grote schaal functioneel weefsel te maken dat equivalent is aan het weefsel in ons lichaam. Daarbij heeft de patiënt met een gecompliceerde botbreuk geen baat bij

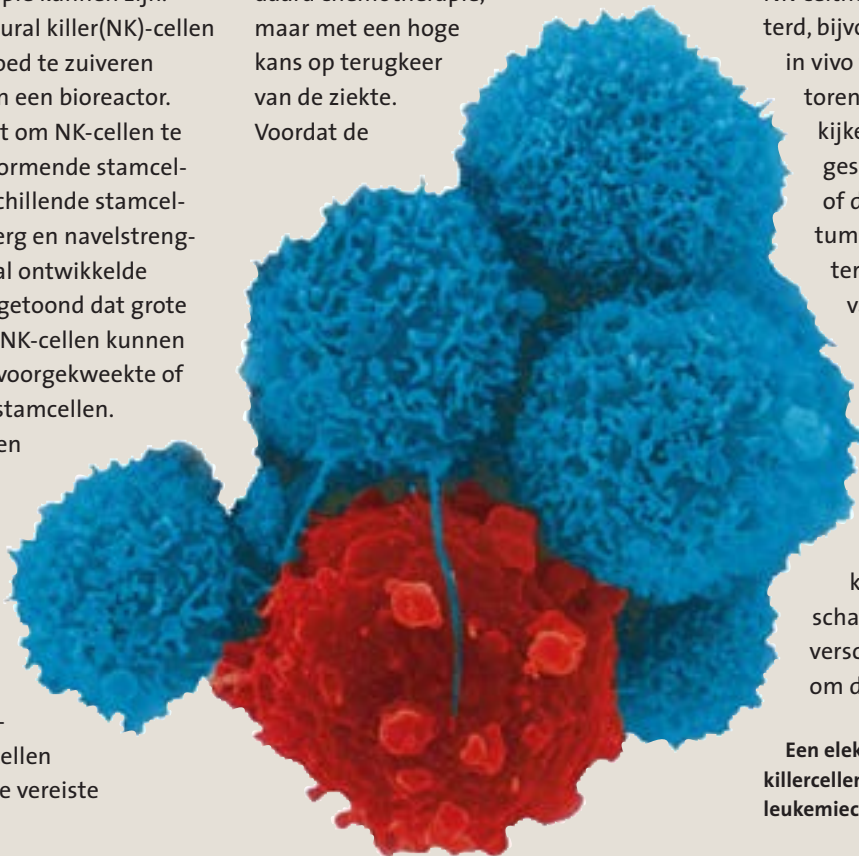
Natural killercellen: geboren om te doden

■ HARRY DOLSTRA

De naam van de natural killer cel verkapt het eigenlijk al: geboren om te doden. Deze waakzame killercellen zijn speciale witte bloedcellen die een belangrijke schakel vormen in de afweer tegen bacteriën, virussen en ook tumorcellen. Killercellen hechten zich vast aan een tumorcel, perforeren het membraan en injecteren enzymen die de tumorcel aanzetten tot geprogrammeerde celdood. Daarom zou het toedienen van extra killercellen aan patiënten met kanker een aanvullende therapie kunnen zijn. Het verkrijgen van natural killer(NK)-cellen gebeurt door ze uit bloed te zuiveren of door ze te kweken in een bioreactor. Het is inmiddels gelukt om NK-cellen te kweken vanuit bloedvormende stamcellen afkomstig uit verschillende stamcelbronnen zoals beenmerg en navelstrengbloed. Met een speciaal ontwikkelde kweekmethode is aangetoond dat grote hoeveelheden actieve NK-cellen kunnen worden gekweekt uit voorgekweekte of geëxpandeerde bloedstamcellen. De gekweekte NK-cellen vertonen een sterk dodend effect tegen leukemiecellen en andere typen kankercellen. Met deze kweekmethode is het mogelijk de benodigde hoeveelheden antitumor NK-cellen te produceren onder de vereiste wettelijke condities.

Hulpcellen bij tumorbestrijding

Het toedienen van deze gekweekte 'nieuwe' NK-cellen zou theoretisch kunnen bijdragen aan het opruimen van tumorcellen. Preklinisch onderzoek in muizen lijkt deze hypothese inderdaad te staven. Om deze NK-celtherapie naar de patiënt te brengen, is in een eerste klinische fase-I-studie de veiligheid aangetoond in oudere patiënten met een vorm van bloedkanker (acute myeloïde leukemie) die in remissie is gekomen na standaard chemotherapie, maar met een hoge kans op terugkeer van de ziekte. Voordat de



NK-cellen werden toegediend, kregen de patiënten een korte chemokuur met afweeronderdrukkende medicijnen. Dit om te voorkomen dat het immuunsysteem van de patiënt de 'vreemde' NK-cellen direct zou uitschakelen. Na toediening blijven de NK-cellen één tot anderhalve week in het bloed circuleren en komen ze ook in het beenmerg terecht waar de leukemiecellen zich bevinden.

Vervolgonderzoek moet uitwijzen hoe deze NK-celtherapie verder kan worden verbeterd, bijvoorbeeld door het verblijf en groei in vivo te verhogen met NK-celgroeifactoren. Verder is het interessant om te kijken of de gekweekte NK-cellen ook geschikt zijn voor andere tumortypes, of dat een combinatie met anti-tumormedicijnen de werking verbetert, en of het ter plekke toedienen van NK-cellen in de buikholte ervoor zorgt dat ze de tumoren aldaar direct aanvallen.

Immunotherapie met gekweekte NK-cellen heeft zeker potentie een belangrijke rol te gaan spelen in nieuwe combinatietherapieën tegen kanker, maar meer onderzoek en schaalvergroting van de productie uit verschillende stamcelbronnen is nodig om deze therapie door te ontwikkelen.

Een elektronenmicroscopiefoto van natural killercellen (blauw ingekleurd) die een leukemiecél (rood) aanvallen.

behandeling met miniweefseltjes. De patiënt heeft nieuw bot nodig in de grootteorde van enige centimeters. Het kweken van dit soort grote stukken weefsels uit MSCs in het laboratorium is nog steeds een uitdaging. Het in leven houden van grote weefselconstructen stelt hoge eisen aan massatransport van nutriënten, zuurstof en afvalstoffen. In de natuur is dit opgelost doordat in normaal weefsel elke cel op minder dan 200 μm van een bloedvat verwijderd ligt. In het laboratorium is nog niet goed mogelijk om een stukje geproduceerd bot te voorzien van zenuwcellen of een functioneel bloedvatstelsel. Dit vraagt om nieuwe benaderingen.

Bioprinting van organen lijkt een veelbelovende oplossing. In deze benadering wordt met een 3D-printer de hiërarchie van de weefselstructuur zo goed als mogelijk nagebouwd door verschillende celtypen (MSCs, endotheelcellen, zenuwcellen, primaire weefselcellen) te combineren met printbare biomaterialen.

Sinds de ontdekking door Friendenstein blijft de veelzijdigheid van de MSC-onderzoekers over de hele wereld verbazen. In de regeneratie van beschadigd of verloren gegaan bot- en kraakbeenweefsel is de MSC niet meer weg te denken.

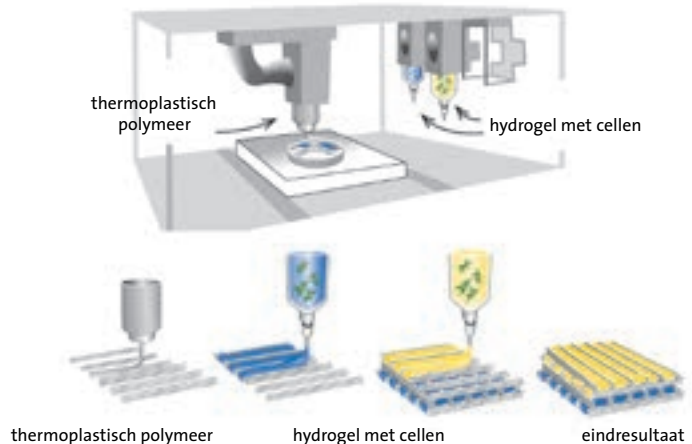
De 3D-bioprinter beschikt over meerdere cartridges waarmee verschillende materialen, zoals een thermoplastisch polymeer en hydrogels met cellen, geprint kunnen worden. Deze materialen worden laag-voor-laag neergelegd in een vooraf bepaald patroon.

3D-bioprinten

■ IRIS OTTO EN JOS MALDA

DE AFGELOPEN jaren zijn er grote stappen gemaakt in de biomedische wetenschappen op het gebied van regeneratieve geneeskunde en tissue-engineering. Dit is een relatief nieuw veld binnen de (bio)medische wereld waarin wordt getracht nieuw weefsel te regenereren door het lichaam een handje te helpen door middel van het toedienen of stimuleren van cellen. Het doel hierbij is om het originele weefsel te herstellen qua vorm en functie. Dit is een uitdagende taak omdat weefsels op microschaal over het algemeen een complexe architectuur hebben die lastig met de hand na te bootsen is.

Met de opkomst van het driedimensionale (3D-)printen biedt zich een uiterst opwindende mogelijkheid aan. Met deze techniek kunnen verschillende materialen laag-voor-laag zeer nauwkeurig op specifieke locaties neergelegd worden, waardoor complexe vormen met gedetailleerde organisaties gemaakt kunnen worden. Er wordt al gebruikgemaakt van 3D-printen in bijvoorbeeld de voedsel- en mode-industrie, en ook binnen de geneeskunde wordt deze techniek in toenemende mate toegepast. Enkele voorbeelden zijn op maat



geprinte zaagmallen voor orthopedische chirurgie, plastic schedelimplantaten of fixatiemallen.

Het 3D-printen draagt in hoge mate bij aan het zogenaamde *personalized medicine*-concept, waarbij medische beslissingen, behandelingen en producten specifiek op de individuele patiënt worden afgestemd. Gebruikmakend van bijvoorbeeld een MRI- of CT-scan kan een patiëntspecifiek 3D-model geconstrueerd worden, dat kan worden vertaald naar een speciale printertaal. Dit is een code waarin exact vermeld wordt welk materiaal op welke positie binnen het construct geplaatst moet worden. De printer zal vervolgens het construct laag voor laag opbouwen. De betrouwbaarheid van de plaatsing van materialen met 3D-printen is hoog en daardoor kunnen hoogwaardige patiëntspecifieke constructen gefabriceerd worden.

Printen met levende cellen

Bioprinten gaat nog een stapje verder. Het is gebaseerd op hetzelfde principe van laagsgewijs opbouwen van een construct waarbij verschillende materialen in precieze geometrieën geplaatst kun-

nen worden, maar heeft daarbij als extra uitdaging dat het gebruikmaakt van biologische materialen. Zoals in tissue-engineering gebruikelijk is, combineert ook het bioprinten levende cellen met biologisch afbreekbare materialen en bioactieve signalen. Deze combinatie zorgt voor een stimulerende en sterke omgeving voor de cellen om zich te ontwikkelen tot een volwaardig weefsel. Het 3D-bioprinten van deze gecombineerde (bio) materialen heeft als voordeel dat het de interne vormgeving van zo'n hybride construct volledig kan bepalen.

Net zoals bij tweedimensionaal (2D) printen op papier is voor 3D-printen een inkt vereist. Hoewel veel (synthetische) materialen in een stroperige vorm door de printer gedeponerd kunnen worden, kunnen levende cellen niet zomaar in een cartridge worden gestopt en vervolgens geprint. Cellen moeten daarom worden ingebed in een dragermateriaal om zo een *bioinkt* te vormen. Het dragermateriaal moet voor voldoende viscositeit zorgen zodat de bioinkt printbaar is, maar moet tevens waterig genoeg zijn om een leefbare



Een voorbeeld van een 3D-geprint hybride construct met twee verschillende hydrogels en een polymeer: het distale femur (dijbeen) met een benign (wit/bruin) en een kraakbenig (groen) gedeelte. Op de doorsnede is goed te zien hoe de verschillende materialen in een rooster zijn geprint.

Wat is er beter dan eigen navelstrengbloed?

■ BAS DEFIZE

Beenmerg is een van de rijkste bronnen van volwassen stamcellen. Daarin bevinden zich naast de bloedvormende stamcellen ook stamcellen die kunnen uitgroeien tot onder andere kraakbeen-, bot-, skeletspieren peescellen. Vlak na de geboorte bevindt een groot deel van die beenmergstamcellen zich ook in de placenta, in het bloed in de navelstreng, en in het weefsel van de navelstreng zelf.

Die kennis is door 'stamcelcowboys' gecombineerd met allerlei nonsens-claims dat beenmergstamcellen zo ongeveer de bron van de eeuwige jeugd vormen en kunnen worden ingespoten ter herstel van alles wat in het lichaam kapot kan gaan (van hartinfarcten tot dwarslaesies, ALS, Parkinson en impotentie aan toe). Dat heeft

ervoor gezorgd dat er een aantal private centra zijn ontstaan waar men tegen betaling van een aanzienlijk bedrag stamcellen uit de navelstreng van de pasgeborene kan opslaan voor 'eigen gebruik'. Er zijn al niet-commerciële weefselbanken voor dat doel, waar een groot aantal weefselgetypeerde stamcellen zijn opgeslagen, maar wat is er beter dan je eigen stamcellen? De aanbiedingen van die private centra hebben zelfs een korte tijd deel uitgemaakt van de 'blijje doos' die zwangere vrouwen aangeboden kregen in verloskundige praktijken. Gelukkig is dat gestopt. Maar waarom zo cynisch? Als die stamcellen dan niet in staat zijn tot het genezen van allerlei aandoeningen, dan vormen ze toch een prachtige reservebron voor het kind zelf? Ook dat is maar de vraag. Afgezien van het

feit dat de kans dat het kind de cellen ooit nodig heeft erg klein is, zijn er de volgende overwegingen:

- Als het kind een genetische afwijking heeft die een beenmergtransplantatie nodig maakt, dan zit die genetische afwijking ook in de eigen stamcellen.
- Vaak bevat de navelstreng niet genoeg cellen voor een transplantatie.
- In de praktijk blijkt een transplantatie met 'vreemd' (allogeen) beenmerg vaak tot betere resultaten te leiden dan met eigen (autoloog) beenmerg, omdat allogeen beenmerg vaak de nog achtergebleven leukemische cellen vernietigt.
- Het is essentieel dat de cellen op een steriele manier worden geprepareerd en opgeslagen. Geen enkel ziekenhuis zal stamcellen accepteren voor transplantatie als die afkomstig zijn uit een onderneming die niet GLP (Good Laboratory Practice) is gecertificeerd.

Dit alles neemt niet weg dat het wél een goed idee is om navelstreng-stamcellen op te slaan in officiële, niet private stamcelbanken, om zodoende een rijke 'bibliotheek' van weefsel-getypeerde stamcellen op te bouwen, waar patiënten die ze echt nodig hebben uit kunnen putten.



Navelstreng met navelklem, vlak na de geboorte.

omgeving te bieden voor de cellen. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de ideale bioinkt, die door- gaans gebaseerd is op een hydrogel: een polymeer dat veel water kan vasthouden. Er is namelijk een groot verschil tussen de ideale inkt als omgeving voor cellen en de ideale inkt om te printen. Ver- volgens moet het geprinte construct zijn vorm behouden en niet wegvloeien. Het compromis tussen deze twee uitersten wordt het *biofabrication window* genoemd, maar ontnemt dus eigenschap- pen van zowel de ideale celomgeving als de ideale printbaarheid. De ideale hydrogel voor 3D-bioprin- ten heeft zowel de biologische eigenschappen om cellen te ondersteunen en stimuleren, als ook de mechanische eigenschappen om het geprinte con- struct zijn vorm te laten behouden.

Tot nu toe is het mogelijk om met tissue-enginee- ring kleine stukjes weefsel te genereren. Bioprin- ten draagt bij aan het kunnen maken van grotere, ingewikkeldere constructen, maar wordt beperkt door de hoeveelheid cellen die beschikbaar zijn. Om een stukje nieuw weefsel te maken zijn grote aantallen patiënteigen weefselspecifieke cellen nodig. Daaraan bestaat vaak een tekort omdat deze geogst moeten worden uit gezond weefsel. Gezien de potentie van stamcellen om zich te ont- wikkelen tot verschillende weefsels en de relatief makkelijkere oogstbaarheid, lijken stamcellen een veelbelovend alternatief.

Ondanks dat er nog een aantal belangrijke uit- dagingen zijn binnen bioprinten voor tissue-engi- neering, waaronder vormbehoud en de celbron, staat het buiten kijf dat het veld veelbelovend is voor de toekomst van de moderne geneeskunde. Het kunnen regenereren van nieuwe stukjes weef- sel, specifiek gemaakt van en voor de individuele patiënt, biedt mogelijkheden voor hoogwaardige, innovatieve en persoonlijkere behandelingen in de zorg.

De ideale bioinkt is printbaar en celvriendelijk

Cellen gezocht voor insulineproductie

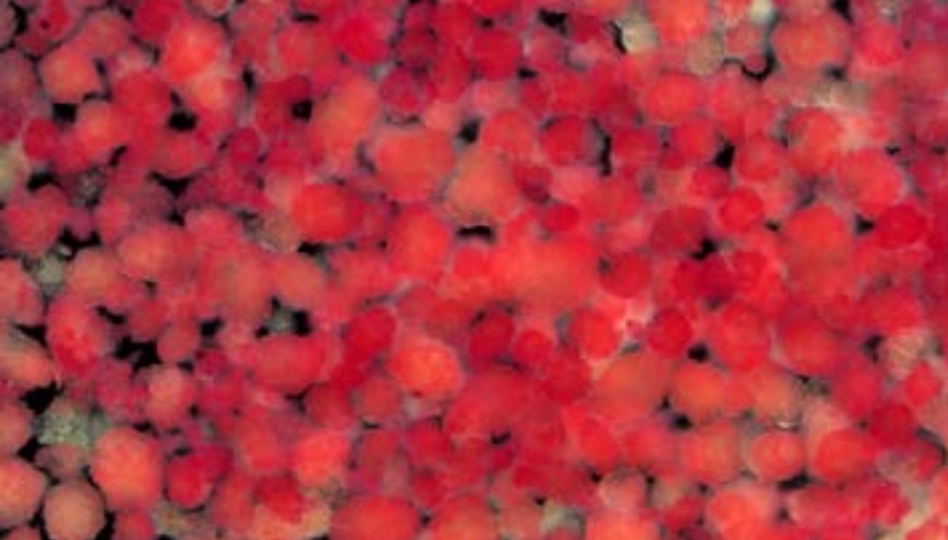
■ EELCO DE KONING

MEEER DAN 1 miljoen Nederlanders hebben last van diabetes mellitus, in de volksmond suikerziekte. Het bloed bevat dan te veel suiker ofwel glucose. Met suiker éten heeft het verder niets te maken. Wel met een functioneel tekort aan het hormoon insuline. Dit hormoon zorgt ervoor dat suikers uit de maaltijd die in het bloed terecht- komen als glucose, ook weer vanuit het bloed in de cellen van ons lichaam komen.

Insuline wordt gemaakt in de zogenoemde bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. We hebben ongeveer 1 miljoen van dit soort eilandjes en ze liggen verspreid door de hele alvleesklier. Toch is dit slechts 1% van de hele alvleesklier die voornamelijk spijsverterings- enzymen (99%) maakt. De bètacellen in de eiland- jes reageren heel snel op veranderingen in de glucosewaarde van het bloed. Zodra deze waarde omhoog gaat, geeft de bètaceel acuut insuline af aan het bloed zodat de glucose waarde weer daalt.

Type 1 diabetes

Er bestaan verschillende vormen van diabetes mellitus. De vorm die met name bij kinderen en jong volwassenen optreedt is type 1 diabetes. Bij deze vorm van diabetes worden de insuline- producerende bètacellen in eilandjes van Lan- gerhans door een fout in het afweersysteem van het lichaam aangevallen en voor een groot deel vernietigd. Hierdoor ontstaat een groot pro- bleem met de insulineproductie. Er wordt geen of onvoldoende insuline aan het bloed afgegeven en de glucosewaarden beginnen te stijgen. Door de hoge glucosewaarden in het bloed gaat iemand met type 1 diabetes veel plassen, krijgt veel dorst en



Eilandjes van Langerhans (in rood) met insulineproducerende bètacellen geïsoleerd uit de alvleesklier. De diameter van een eilandje is ongeveer 0,1 - 0,2 millimeter.

wordt moe. En zonder behandeling leidt dit tot de dood. Dit is op zich eenvoudig te voorkomen door insuline via injecties of een pompje onderhuids in te spuiten, om vervolgens opgenomen te worden in het bloed waar het doet wat het moet doen: de bloedsuikerspiegel verlagen.

Deze behandeling is, sinds in 1923 insuline werd ontdekt, niet veranderd. Terwijl het tegenwoordig meer voor de hand ligt om te denken aan cellen repareren die kapot zijn, of als dat niet meer kan, nieuwe cellen geven. Dat is het gebied van de regeneratieve geneeskunde: niet meer symptomatisch behandelen door insuline toe te dienen, maar de functies van weefsels en organen weer herstellen. In het geval van type 1 diabetes zijn dat de eilandjes van Langerhans. Helaas is de regeneratieve geneeskunde nog niet in staat om bètacellen te repareren. Er zijn voornamelijk geen geneesmiddelen of interventies beschikbaar die ervoor zorgen dat weer nieuwe bètacellen in de alvleesklier worden aangemaakt of die bijna verloren bètacellen weer tot leven brengen. Hier wordt wel veel wetenschappelijk onderzoek naar gedaan.

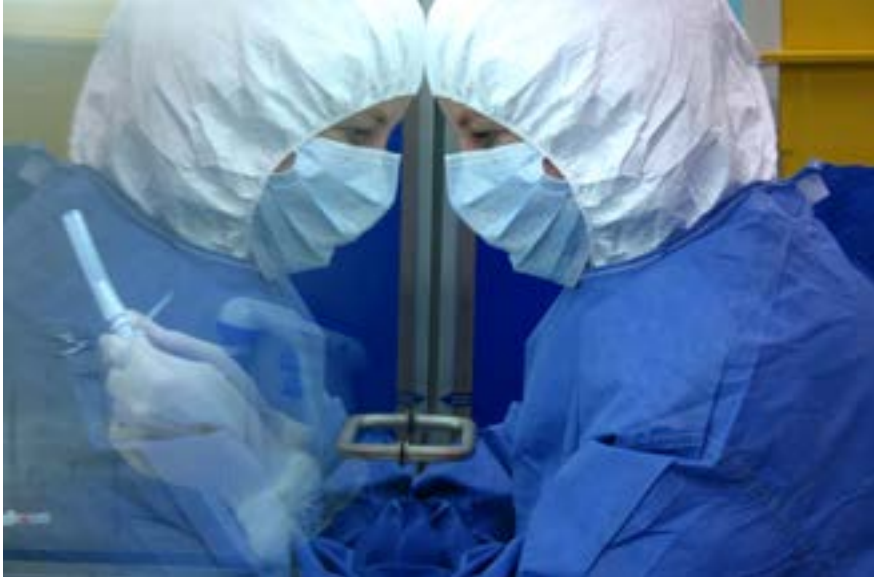
Het is wel mogelijk om bètacellen te vervangen door bètacellen van buitenaf. Bijvoorbeeld door een type 1 diabetespatiënt een nieuw orgaan te geven. Een alvleesklier van een orgaandonor transplante-

ren kan, en wordt in Nederland ongeveer twintig tot dertig keer per jaar gedaan. Op het moment dat deze 'nieuwe' getransplanteerde alvleesklier wordt aangesloten op het bloedvatensysteem van de patiënt en kan gaan functioneren, normaliseren de glucosewaarden binnen heel korte tijd. Voor de patiënt betekent het dat de diabetes is 'gegenezen' want de glucosewaarden zijn normaal, ook na het eten. Maar een alvleeskliertransplantatie is een ingrijpende operatie die met veel complicaties gepaard kan gaan. Dit komt met name door het weefsel in de alvleesklier dat de spijsverteringsenzymen maakt, terwijl dat weefsel voor een patiënt met type 1 diabetes niet nodig is. Dat onderdeel van de eigen alvleesklier functioneert in het algemeen nog goed.

Transplantatie van eilandjes

Een logisch alternatief is om alleen de eilandjes te transplanteren. Dus alleen de cellen die een patiënt met type 1 diabetes echt nodig heeft; in feite een vorm van celvervangings therapie. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is men hiermee in 2007 begonnen. Eerst moeten de eilandjes geïsoleerd worden uit de alvleesklier van een orgaandonor. Dit is een lastig proces, maar met een enzyminjectie in de alvleesklier, goed schudden van dit weefsel en met zeer goed getrainde mensen kunnen in een speciaal, zeer steriel laboratorium de eilandjes uit een alvleesklier geïsoleerd worden. Slechts enkele milliliters vocht vol met eilandjes blijven dan over. Maar het is niet mogelijk om deze vervolgens te injecteren in de eigen alvleesklier. Door de vrij agressieve spijsverteringsenzymen die door de alvleesklier worden gemaakt kan er ook heel snel een ontsteking optreden. In de eigen lever injecteren kan wel. De lever 'adopteert' de eilandjes en hierin kunnen de eilandjes hun functie uitoefenen.

Het transplanteren van eilandjes is overigens geen operatie maar een 'infusie'. Een radioloog brengt daarvoor een klein slangetje in de poort-



In de 'cleanroom'. Een speciaal laboratorium waar een eilandjestransplantaat wordt gemaakt.

ader van de lever waardoor alleen lokale verdoving nodig is. Vervolgens kunnen de eilandjes via het slangetje worden toegediend. Ze komen dan vast te zitten in de kleinere vertakking van deze poortader in de lever. Het risico van de procedure op complicaties is zeer gering.

Waarom er dan niet heel veel mensen met type 1 diabetes een eilandjestransplantatie krijgen, heeft twee belangrijke redenen. Ondanks het feit dat een eilandjestransplantatie weinig risico's kent, moeten er medicijnen worden genomen om afstoting te voorkomen, net als bij transplantatie van een alvleesklier. Deze middelen kunnen vervelende bijwerkingen hebben omdat ze het hele afweersysteem remmen. Dus ook de afweer tegen virussen en bacteriën. Er is dan een verhoogd risico op bijvoorbeeld infecties en virus-gerelateerde kanker, zoals huidkanker. Het levenslang moeten innemen van deze medicijnen brengt dus risico's met zich mee. Een tweede reden is dat er een tekort is aan orgaandonoren. In Nederland zijn er per jaar rond de 280 orgaandonoren. Elk jaar komen er waarschijnlijk ongeveer 2000 patiënten met type 1 diabetes bij, en er zijn ongeveer 100.000 patiënten met type 1 diabetes in Nederland. Een simpele optelsom leert dat er nooit voldoende

organen beschikbaar zullen zijn om een grote groep mensen met type 1 diabetes op deze wijze te behandelen.

Een toekomst voor stamcellen

Stamcellen vormen een interessant alternatief als celbron voor insulineproducerende bètacellen waarbij bovendien patiënten niet levenslang zware medicijnen hoeven te slikken. Dat zou kunnen met embryonale stamcellen die in een kweekbakje met de juiste signalen insulineproducerende bètacellen kunnen worden. Het kan ook met cellen uit de huid van de patiënt die vervolgens genetisch worden geherprogrammeerd tot stamcellen: de geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen). In een kweekbakje kunnen iPS-cellen vervolgens insulineproducerende bètacellen worden. Hier wordt momenteel veel onderzoek naar gedaan, maar met name nog bij proefdieren.

Voordat het kan worden toegepast bij mensen, moet het veilig zijn. Bij embryonale stamcellen en iPS-cellen is er namelijk voornamelijk nog een risico dat de cellen zich als kankercellen zouden kunnen gedragen. Er moet eerst zekerheid zijn dat dit ook op de lange termijn niet gebeurt. Voor niet-lichaamseigen cellen (zoals embryonale stamcellen) geldt dat de cellen ook weer kunnen worden afgestoten. Vandaar dat veel onderzoek zich richt op het 'inkapselen' van deze cellen in een beschermconstructie. Denk aan een minuscuul theezakje dat in het lichaam wordt geplaatst en waarin eilandjes zitten in plaats van thee. Kleine moleculen zoals insuline en glucose kunnen dan gewoon door poriën van het beschermzakje heen, maar cellen van het afweersysteem niet. Mensen met type 1 diabetes hoeven dan geen afstotingsremmers te nemen. Tegelijk is het lichaam beschermd tegen deze cellen omdat ze opgesloten zitten.

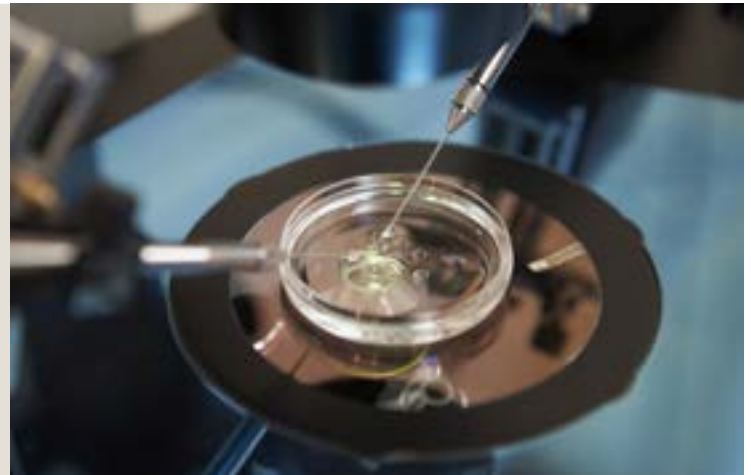
Type 1 diabetes is bij uitstek een interessante ziekte binnen de regeneratieve geneeskunde omdat niet een heel orgaan maar in feite alleen

Embryonaal stamcelonderzoek in België

■ BJÖRN HEINDRYCKX

België heeft op het vlak van medisch begeleide voortplanting of IVF altijd een voortrekkersrol vervuld. Denk maar aan de eerste succesvolle zwangerschap in 1991 na intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) in Brussel, waarbij een zaadcel handmatig in de eicel werd gebracht. Intussen telt België 34 fertiliteitscentra. Het is niet onbegrijpelijk dat mensen vanuit Nederland over de grens gaan om hulp te zoeken. Naast de klinische toepassing om verminderde vruchtbaarheid te verhelpen, is er in België ook grote interesse in het onderzoek naar medisch begeleide voortplanting, vooral in de grote universiteitscentra. Naast meer direct translationeel onderzoek zoals genetische screening van embryo's, gefaalde implantatie of fertilisatie, vindt er ook meer fundamenteel onderzoek plaats naar embryonale stamcellen in de drie grootste universitaire onderzoekcentra in Brussel,

Gent en Leuven. Embryonaal stamcelonderzoek biedt een scala aan mogelijke toepassingen, maar de grootste interesse ligt bij het gebruik van stamcellen voor celtherapie en regeneratieve geneeskunde. Stamcellen kunnen in de toekomst een onuitputtelijke bron van cel- en weefseltherapie vormen, opdat degeneratieve ziekten zoals Parkinson en Alzheimer en hartziekten verholpen zouden kunnen worden. Voor het verkrijgen van embryonale stamcellen worden menselijke embryo's gebruikt, wat regelgeving en ethische omkadering noodzakelijk maakt. Het onderzoek op menselijke embryo's in vitro wordt in België geregeld door de gelijknamige wet van 11 mei 2003. Deze wet bepaalt onder welke voorwaarden en procedures wetenschappelijk onderzoek op embryo's en embryonale stamcellen in vitro toegelaten is, met inbegrip van enkele verbodsbepalingen. Zo bestaat er een verbod op het reproductief kloneren en het



verbod op het inplanten van een menselijk embryo in een dier, of andersom. Ook het verbieden van de commercialisering kan op een brede consensus rekenen. Toch kan de Belgische regelgeving op embryo-onderzoek beschouwd worden als één van de meest progressieve van Europa. Al het onderzoek op menselijke embryo's gebeurt overigens pas na informatie en schriftelijke toestemming van de betrokken ouders. Het plaatselijk ethisch comité en de federale commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro beoordelen of het onderzoeksproject voldoet aan de

voorwaarden. Jaarlijks stelt de federale commissie een activiteitenverslag op zodat het onderzoek op embryo's in België vrij transparant verloopt. Embryonale stamcellen kunnen enerzijds afkomstig zijn van overtollige embryo's van medische begeleide voortplanting; anderzijds kunnen embryo's ook specifiek voor onderzoek gemaakt worden als het doel van het onderzoek niet kan worden bereikt met overtollige embryo's. België is daarmee één van de weinige landen die de aanmaak van humane embryo's specifiek voor onderzoek toelaat.

insulineproducerende cellen moeten worden gemaakt. Momenteel behandelen artsen van het LUMC al een kleine groep mensen met type 1 diabetes met insulineproducerende bètacellen via eilandjestransplantatie. In de nabije toekomst zal

blijken of we deze behandeling kunnen uitbreiden naar grotere groepen patiënten met behulp van stamcellen en constructies van biomaterialen om cellen in op te sluiten, terwijl ze toch hun functie in het lichaam kunnen uitoefenen na implantatie.

Stamceltherapie bij dieren

■ RENÉ VAN WEEREN

BINNEN DE diergeneeskunde is stamceltherapie veel meer gemeengoed dan in de humane geneeskunde. Dat heeft te maken met de verschillen in de regelgeving. In Nederland is reguliere toepassing van stamcellen in de humane geneeskunde vooralsnog verboden, er wordt alleen een uitzondering gemaakt voor experimentele toepassingen in een aantal onderzoekscentra. Voor de diergeneeskunde zijn er eigenlijk geen duidelijke regels, noch in Europa, noch in de Verenigde Staten en dat heeft geleid tot het uitgebreid toepassen van stamceltherapie bij het paard en gezelschapsdieren zoals de hond en in mindere mate de kat. Veel bedrijven leveren verschillende soorten stamcellen en in de afgelopen jaren zijn tienduizenden dieren met stamcellen behandeld. Daarbij gaat het eigenlijk altijd om uit beenmerg of vetweefsel verkregen volwassen stamcellen.

Peesletsel bij paarden

Het paard is waarschijnlijk het enige dier dat primair gedomesticeerd is vanwege zijn bewegingsapparaat. Duizenden jaren lang heeft het een zeer belangrijke rol gespeeld in de oorlogsvoering, de landbouw en het transport. Om diezelfde reden is het paard nu populair als sport- en vrijetijdier. Het is dan ook niet verwonderlijk dat aandoeningen van het spierskeletstelsel de belangrijkste redenen vormen om de hulp van dierenartsen in te roepen. Vooral pezen en gewrichtskraakbeen, weefsels die notoir slecht herstellen, veroorzaken de grootste problemen en zijn dan ook doel voor stamceltherapie.

De eerste klinische toepassing van stamcellen bij dieren werd gepubliceerd in 2003 en betrof de behandeling van peesletsel bij het paard. Omdat er op dat moment geen echt afdoende behandelingen voor ernstige peesproblemen bij het paard bestonden, werd er direct hoop geput uit de nieuwe techniek. Dat leidde tot een ware hausse van stamceltherapieën bij paarden met peesproblemen. De meeste studies claimden goede resultaten, maar waren eigenlijk allemaal wetenschappelijk gezien van onvoldoende kwaliteit omdat meestal een controlegroep ontbrak. Ook verschilden de behandelingen sterk, variërend van het simpelweg inspuiten van beenmerg met een enkele stamcel erin tot het eerst zorgvuldig isoleren en opkweken van stamcellen alvorens ze te injecteren. Toch zijn er indirect wel aanwijzingen dat (echte) stamcelbehandeling een positief effect kan hebben. Zo bleek bij met stamcellen behandelde paarden het aantal terugkerende peesproblemen minder dan bij andere behandelingen. Ook is inmiddels aangetoond dat stamcellen na inspuiten in pezen een lange periode in het weefsel aanwezig blijven en dus invloed op de omgeving uit kunnen oefenen.

Een andere toepassing bij het paard is het inspuiten van stamcellen in gewrichten met gewrichtsslijtage (artrose). Ook daar is nog maar weinig goed onderzoek naar gedaan, maar er zijn aanwijzingen dat het combineren van de gangbare behandeling van artrotische gewrichten (chirurgisch 'opschonon') met toedienen van stamcellen een positief resultaat kan geven.



Artrose bij hond en kat

Enige tijd na de introductie bij het paard is ook de stamceltherapie bij de hond en in veel mindere mate bij de kat van de grond gekomen. Bij de hond worden stamcelbehandelingen voornamelijk toegepast voor aandoeningen van het bewegingsapparaat zoals artrose en heupdysplasie. Bij de kat is stamceltherapie toegepast bij chronische ontstekingen. Bij beide diersoorten gaat het meestal om volwassen, vaak uit vetweefsel gewonnen, stamcellen. Uit honden zijn ook embryonale stamcellen geïsoleerd en zijn er geïnduceerde pluripotente hondenstamcellen (iPS) geproduceerd voor onderzoek.


Ook in het geval van de hond zijn er niet veel goed opgezette en gecontroleerde studies en de resultaten zijn variabel. In een studie waarin honden met sterke artrose in de heup behandeld werden met stamcellen, werd een verbetering van de belasting vastgesteld, maar die duurde niet langer dan drie maanden. Er zijn studies die betere resultaten rapporteren, maar over het geheel genomen is het bewijs voor een duidelijke effectiviteit nog gering.

Stamcelbehandeling bij paarden. Met ultrageluid wordt de laesie in de pees gelokaliseerd en worden naaldjes op de juiste plaats ingebracht. Daarna wordt een vloeistof met de stamcellen ingespoten.

Vooruitblik

Stamceltherapie wordt op dit moment in de diergeneeskunde op vrij ruime schaal, maar op een weinig gestandaardiseerde manier toegepast. Veel geclaimde successen berusten op anekdotisch bewijs en er zijn weinig goed opgezette klinische onderzoeken uitgevoerd, laat staan grootschalige. Toch komen er geleidelijk aan meer aanwijzingen dat stamceltherapie bij een aantal aandoeningen positieve klinische effecten kan hebben. Het blijft vaak nog wel de vraag of dit komt door de cellen zelf of door de groeifactoren die ze produceren. Behandeling met verschillende varianten van bloedproducten, die wel groeifactoren en andere biologisch actieve stoffen bevatten maar geen (stam)cellen, vindt al op grote schaal plaats.

De diergeneeskundige 'patiënten' lijken in veel opzichten goede modellen voor de mens, zeker bij het gebruik van stamcellen in de regeneratieve geneeskunde van bijvoorbeeld gewrichtskraakbeen of tussenwervelschijven. Het gebrek aan regelgeving, dat aan de ene kant kwaliteitscontrole moeilijk maakt en daarom reden tot zorg is, laat aan de andere kant snelle klinische toepassingen toe die van groot belang zijn voor het verder ontwikkelen van stamceltherapie ten behoeve van mens en dier. In de nabije toekomst zijn belangrijke ontwikkelingen te verwachten, maar de houding van verschillende overheden in deze zal medebepalend zijn voor het tempo waarin deze plaats zullen vinden.



Onderzoekers en ingenieurs zoeken naar nieuwe mogelijkheden om ziekten te bestuderen en medicijnen te ontwikkelen. Van organoïden tot *personalized medicine*.

Jaren onderzoek is nodig voordat stamcellen geschikt zijn voor een therapie of als testmodel voor een ziekte. Dat onderzoek is soms fundamenteel, enkel gericht op het begrijpen van hoe een cel werkt, zonder directe toepassing in het verschiet. Toch levert dit onderzoek vaak de sleutel voor klinische toepassingen.

Organen-op-een-chip

■ ANJA VAN DE STOLPE

TECHNISCHE ONTWIKKELINGEN maken het binnenkort mogelijk om in het lab menselijke stukjes weefsels te kweken die precies lijken op de kleinste functionele bouwstenen waaruit de menselijke organen in ons lichaam zijn opgebouwd. Deze technologie heet *organ-on-chip*-technologie. Dit betekent overigens niet dat er hele organen gekweekt worden ter vervanging van zieke organen in een patiënt. Een aantal belangrijke recente ontwikkelingen heeft tot deze nieuwe toepassing geleid. Ten eerste het ontcijferen van het complete DNA van het menselijk genoom begin 21ste eeuw. Daarmee werd het mogelijk om meer te weten te komen over hoe erfelijke eigenschappen invloed uitoefenen op de functie van organen en weefsels en op de onderliggende biochemische processen in deze celtypes,

zowel in een gezonde persoon als bij een zieke patiënt. Vervolgens zorgde de Japanse onderzoeker Shinya Yamanaka voor een revolutionaire doorbraak in de stamceltechnologie. Hij ontdekte hoe je van een paar cellen uit de huid van een mens stamcellen kunt maken, hoe je die in het lab kunt vermenigvuldigen en voor later gebruik invriezen. Deze geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen) kunnen onder de juiste omstandigheden in principe alle verschillende celtypen in ons lichaam maken. In snel tempo worden wereldwijd nieuwe methoden ontwikkeld om in een lab iPS-cellen te differentiëren naar allerlei celtypen die in het menselijk lichaam voorkomen, bijvoorbeeld hartcellen, levercellen of hersencellen. Al deze cellen bevatten het DNA van de persoon die de cellen doneerde, inclusief eventuele ziekmakende mutaties. Dit opende de weg om in het lab erfelijke ziektes of ziektes met een belangrijke erfelijke component na te bootsen.



Een microfluidische chip.

Helaas verschilden de kweekomstandigheden in een lab nog te veel van die in het menselijk lichaam, gezond of ziek. Hiervoor bood een derde technologische ontwikkeling uitkomst die al in het laatste decennium van de vorige eeuw voornamelijk door ingenieurs was ontwikkeld. In dunne glaasjes of transparante kunststofplaatjes werden heel dunne kanaaltjes gemaakt, zogenaamde microfluidische kanaaltjes. Deze plaatjes of chips bleken uitstekend geschikt om cellen in te kweken. Bovendien werden die cellen via de kanaaltjes continu van nieuwe nutriënten en zuurstof voorzien, iets wat tot dan toe niet mogelijk was met standaard celkweektechnieken. Doordat de gebruikte materialen transparant zijn, kunnen de cellen in de kanaaltjes met de microscoop bekeken worden.

De vinding om cellen een fluorescerend eiwit (bijvoorbeeld *green fluorescent protein*) te laten maken dat onder een speciale fluorescentiemicroscoop licht in een bepaalde kleur uitstraalt, maakte het tot slot mogelijk om het functioneren van cellen onder de microscoop te bestuderen. Door de aanmaak van dit eiwit te koppelen aan een

bepaalde functie of biochemisch proces in een cel, kan bijvoorbeeld de invloed van een medicijn op deze functie bekeken worden. Verschillende onderzoeksgroepen in de wereld gingen deze nieuwe technische mogelijkheden met elkaar combineren in pogingen om menselijk weefsel te kweken en te bestuderen.

Grote behoefte aan mensmodellen

Ondertussen werd duidelijk dat grote farmaceutische bedrijven steeds minder succesvol waren in het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. Een van de redenen hiervoor was dat de diermodellen voor menselijke ziekten die deze bedrijven gebruikten voor hun medicijnonderzoek, niet voldoende representatief waren voor mensen. Daardoor bleken bijvoorbeeld medicijnen die wel werkten bij dieren geen vergelijkbaar effect te hebben bij patiënten, en soms ook onverwachte bijwerkingen te geven. Er ontstond een grote behoefte aan modellen in het lab die meer representatief zouden zijn voor ziektes bij de mens, en ook aan modellen voor gezond orgaanweefsel om bijwerkingen van medicijnen op te onderzoeken.

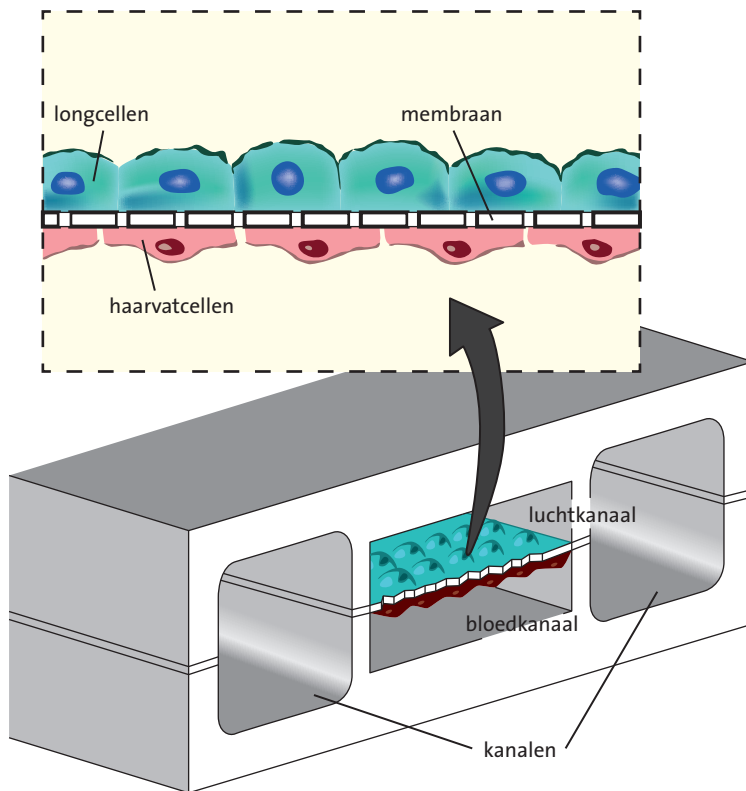
Het Wyss Instituut in Boston nam het voortouw en ontwikkelde de eerste *organ-on-chip*-modellen voor menselijk long- en darmweefsel. De onderzoekers hadden twee celkweekkamertjes gemaakt in een microfluidische chip, gescheiden door een extreem dun rubber membraantje met gaatjes (poriën) erin. De hele dunne toevoer- en afvoerkanaaltjes zorgen voor doorstroming van beide kweekkamertjes met een vloeistof of met lucht, bijvoorbeeld om een bloedvat met bloed te simuleren of de lucht in een longblaasje.

Bij de long-op-een-chip is op de ene kant van de membraan een bloedvat-cellaagje gekweekt en op de andere kant een long-cellaagje: dit vormt zo een model voor een longblaasje, het kleinste functionele element van de long. De membraan kan rekken als met een drukverandering de inademing

in een longblaasje gesimuleerd wordt. Door het onderste kanaaltje kunnen witte bloedcellen stromen die voor afweer tegen bacteriën en ontsteking zorgen. Als aan de longzijde van de membraan bacteriën aangebracht worden, dringen de witte bloedcellen door de gaatjes in de membraan naar de longzijde en vallen ze de bacteriën aan: een model voor longontsteking.

Meerdere *organ-on-chip*-modellen volgden, en veel onderzoeksgroepen in de wereld sloten zich aan bij deze veelbelovende nieuwe ontwikkeling. Ook in Nederland werd deze nieuwe richting opgepakt en in 2015 werd met gezamenlijke inspanning van een aantal universiteiten en bedrijven een nieuw Nederlands wetenschappelijk instituut in het leven geroepen: *Institute for human organ*

De chip ontwikkeld voor long-op-een-chip en darm-op-een-chip. De kanalen aan de zijkanten kunnen vacuüm getrokken worden waardoor de centrale membraan rekt.



and Disease Model Technologies (hDMT). Binnen dit instituut worden verschillende typen microfluidische chips en membraantjes ontwikkeld en gefabriceerd om nieuwe celkweekmodellen te maken voor gezond weefsel, bijvoorbeeld van het hart, en modellen voor ziekten zoals kanker, ziekten van de bloedvaten, van het afweersysteem en neurologische aandoeningen. Uniek ten opzichte van de eerdere pogingen om modelsystemen te maken is dat aan het Nederlandse instituut ook een aantal vooraanstaande wetenschappelijke groepen in de stamceltechnologie deelneemt. Hierdoor is het voor het eerst mogelijk om de menselijke genetica in de modelsystemen te incorporeren door gebruik te maken van verschillende soorten stamcellen, waaronder iPS-cellen.

Patiënten-op-een-chip voor medicijntesten

De verwachting is dat de komende jaren door multidisciplinaire samenwerking tussen ingenieurs, natuurkundigen, chemici, biologen en artsen de *organ-on-chip*-aanpak in Nederland en de wereld zal uitgroeien tot een belangrijk nieuw onderzoeksgebied waarin we unieke kennis kunnen vergaren over gezondheid en ziekten bij de mens. Deze kweekmodellen zullen ook beschikbaar komen voor farmaceutische bedrijven, en uiteindelijk zou het zelfs zo kunnen zijn dat alvorens een medicijn te testen in vrijwilligers of patiënten, het medicijn eerst toegevoegd wordt aan een organ-on-chip-ziektemodel. Hiervoor is dan een hele serie chips beschikbaar met het zieke weefsel opgekweekt uit stamcellen van verschillende patiënten, zodat de genetische factoren die de ziekte en de reactie op een medicijn kunnen beïnvloeden, meegenomen worden. Dus eigenlijk 'patiënten-op-een-chip'. Het grote voordeel daarbij is dat deze patiënten-op-een-chip steeds opnieuw gemaakt kunnen worden. Dat biedt ongekende nieuwe mogelijkheden, vooral voor heel zeldzame erfelijke ziekten. Op de kleine aantallen patiënten in de wereld die hieraan leiden

kunnen immers niet steeds opnieuw medicijnen worden getest.

De verwachting is dat de nieuwe organen-op-een-chip-technologie zal bijdragen aan een efficiëntere ontwikkeling van effectieve en veilige medicijnen, waarbij ook de kosten voor de ontwikkeling van een medicijn omlaag zouden kunnen gaan. Daarnaast biedt het nieuwe mogelijkheden om medicijnen te ontwikkelen voor zeldzame ziektes met een belangrijke erfelijke component. Een belangrijk bijkomend voordeel is dat het gebruik van diermodellen voor experimenten sterk zal verminderen.

Vanuit iPS-cellen kunnen we allerlei mini-organen kweken

Gekweekte mini-organen

■ WIM DE LAU EN HANS CLEVERS

STEL JE even voor, elk volwassen mens telt duizenden miljarden cellen opgebouwd uit meer dan 200 verschillende celtypen. Allemaal afkomstig van slechts één enkele totipotente cel, de bevruchte eicel. Tijdens de embryonale fase ontstaat hieruit een groepje pluripotente embryonale stamcellen (ES). Individuele ES-cellen zijn in staat alle celtypen te maken. In een volgend stadium vormen zich hieruit *ectodermale*, *mesodermale* en *endodermale* kiembladen. Dit leidt tot verlies van de pluripotentie: ieder kiemblad bevat nu gespecialiseerde multipotente stamcellen. Deze cellen staan aan de basis van al onze organen. Bij volwassenen worden in veel organen multipotente volwassen stamcellen gebruikt voor de aanmaak van de verschillende celtypen van het betreffende orgaan of weefsel. Dit gebeurt in een proces van continue vernieuwing, of als reactie op schade aan het weefsel.

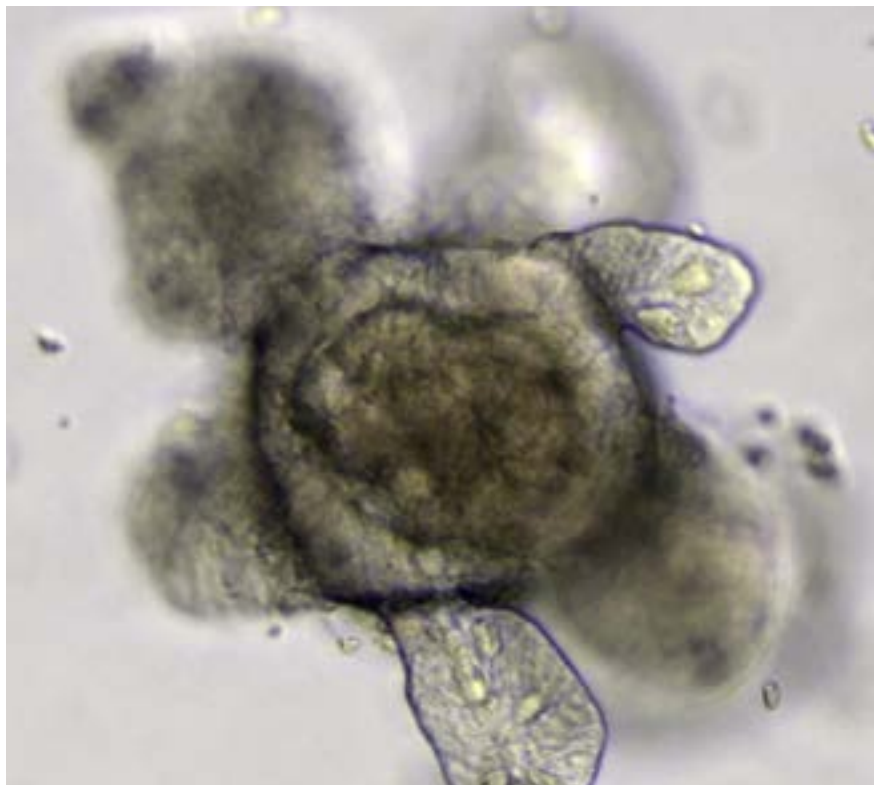
De recente spectaculaire ontwikkelingen in het stamcelonderzoek hebben geleid tot pogingen om weefsel- en orgaanvorming in het laboratorium na te bootsen. Deze gekweekte ministructuren die de functie van een orgaan nabootsen noemen we organoïden of mini-organen. Geholpen door een arsenaal aan historisch verworven inzichten die de ontwikkelingsbiologie verkreeg over de vele manieren waarop celtypen en weefsels in het embryo uit elkaar ontstaan, maakt het onderzoek naar organoïden revolutionaire stappen. Vele typen kunnen nu geproduceerd worden vanuit drie typen stamcellen: ES-cellen, kunstmatig geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen), gezamenlijke iPS-cellen, en de orgaan-specifieke volwassen stamcellen.

Van pluripotente stamcellen naar mini-organen

Het *ectodermale* kiemblad staat aan de basis van onze hersenen. Het belangrijkste bestanddeel

ervan, de zenuwcellen, vinden hun oorsprong in stamcellen die grenzen aan de hersenholten. Deze leveren uiteindelijk het hersenmerg, de middenhersenen en de hersenschors. Sinds kort is het mogelijk om vanuit PS-cellen, hersen-organoïden te kweken. Individuele organoïden representeren hierbij de diverse hersengebieden. Dit levert de unieke mogelijkheid op om experimenteel onderzoek aan hersenontwikkeling bij de mens te doen. Vanuit delen van de embryonale hersenen ontwikkelt zich ook de retina, het zintuigweefsel van ons oog. Oog-organoïden met de voor de retina kenmerkende lichtgevoelige staafjes en kegeltjes, blijken ook uit PS-cellen geïnduceerd te kunnen worden. De hypofyse, het hersenaanhangsel dat acht essentiële hormonen produceert, vormt zich embryonaal ook vanuit de hersenen. Het coördineert de activiteit van al onze organen. Hypofyse-achtige organoïden blijken zo dicht bij het natuurlijke orgaan te staan dat ze in muizen, na het wegnemen van de hypofyse, een deel van de hormonale functies ervan kunnen compenseren.

Het *endodermale* kiemblad maakt de binnenbekleding van alle organen. Het is inmiddels mogelijk gebleken om vanuit PS-cellen long-, schildklier-, maag-, dunne darm- en leverorganoïden te kweken. Bij het induceren van al deze orgaan-specifieke organoïden, spelen de transformerende groeifactoren Nodal en Activine een basisrol. Deze twee zogenoemde morfogenen worden tijdens de embryonale ontwikkeling uitgescheiden door gespecialiseerde cellen. Door combinaties met andere morfogenen uit deze grote familie van transformerende groeifactoren (TGF- β), worden in naburige cellen orgaan-specifieke patronen van genen aangewakkerd. Zo blijken in het laboratorium leverorganoïden te kunnen worden geïnduceerd. De gevormde leverorganoïden bevatten hepatocyten, de werkpaarden van de lever. Deze levercellen produceren gal en zijn op vele andere manieren betrokken bij de stofwisseling. Ze ont-

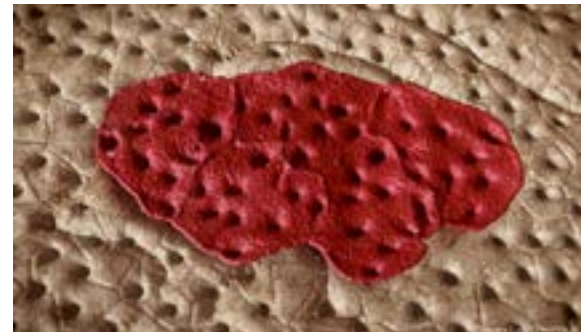
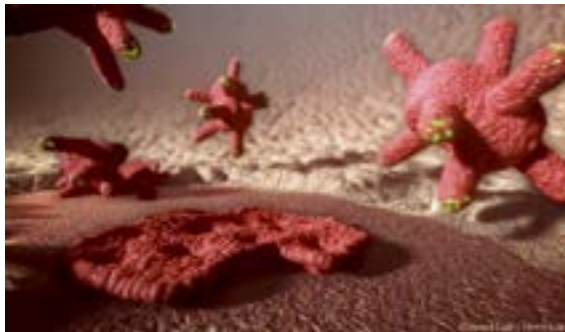
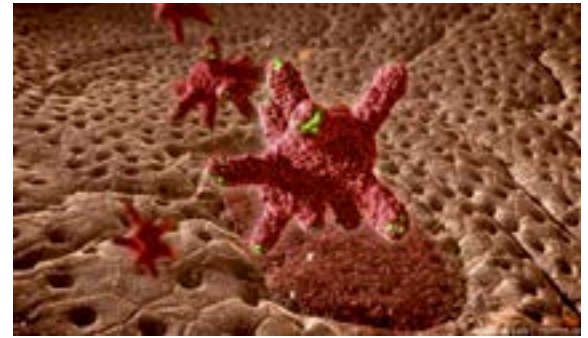


gften bovendien het lichaam. Precies zoals in het embryo zijn naast de *endodermale*, ook *mesodermale* stamcellen essentieel. Het bijmengen van bloedvat-voorlopercellen afkomstig van mesodermale stamcellen levert mini-levertjes die na transplantatie in de muis contact maken met bestaande bloedvaten en vervolgens de vitale lever-specifieke functies gaan uitvoeren.

Onze volwassen nier is één van de organen afkomstig uit het *mesodermale* kiemblad. Met haar 20 celtypen vormt de nier, na de hersenen, ons meest complexe orgaan. De nier ontstaat uit twee voorloperceltypen. Een van die voorlopers is bewegelijk van aard (mesenchymaal), de andere niet (epitheliaal). Via een ingewikkelde wisselwerking tussen deze voorlopercellen ontstaat uiteindelijk de volwassen nier (metanephros). Een volwassen

Een minidarmpje (darmorganoïde) gekweekt vanuit een gezonde darm van een patiënt.

Darmwandreparatie met organoïden. Reparatie van beschadigde darmwand in muizen met in het laboratorium gekweekte organoïden (rood), een mogelijk vooruitzicht voor de behandeling van chronische darmontstekingsziekten.



nier kan ruim één miljoen functionele eenheden, ofwel nefronen, bevatten. Het grootste segment van het nefron, glomerulus of zeeflichaampje, wordt gevormd door de bewegelijke mesenchymcellen. De epitheel-achtige voorlopers vormen de bron van de urineverzamelbuizen, het laatste segment van het nefron waarin de uiteindelijk geproduceerde urine terecht komt. De meest recent ontwikkelde nierorganoiden bevatten wel 500 nefronen die verrassend volledig gesegmenteerd blijken. Zo zijn onder andere de zeeflichaampjes en de verzamelbuizen te onderscheiden.

Mini-organen vanuit volwassen stamcellen

Bij mini-organen, gebaseerd op de pluripotente stamcellen, moet de stamcel eerst door alle essentiële embryonale ontwikkelingsstappen geleid worden op de route naar het betreffende weefsel of orgaan. Bij een volwassen multipotente stamcel

hoeft slechts rekening gehouden te worden met de factoren in het voltooide orgaan die daar de duurzame weefselvernieuwing of schadeherstel regelen.

Voor het identificeren en isoleren van volwassen stamcellen en het hieruit kweken van organoïden, werd veel pionierswerk verricht voor darmstamcellen. Het celoppervlakteeiwit Lgr5 werd ontdekt als herkenningsteken (merker) voor stamcellen in de darm. Na isolatie van Lgr5-dragende cellen werden deze darmstamcellen voor het eerst in het laboratorium vermeerderd. De groei en zelfvernieuwing van darmstamcellen bleken gestuurd te worden door WNT-eiwitten. Deze signaalmoleculen ontstonden al vroeg in de evolutie en zijn het communicatiemiddel tussen stamcellen in ontwikkelende dierenembryo's. Het eiwit Lgr5 kreeg aanvankelijk enkel bekendheid als exclusieve merker voor stamcellen. De functie van Lgr5, weten we nu, is het invangen van het R-spondine eiwit. Dit is een

Stamcellen in ons brein

■ MIRIAM VAN STRIEN, SASKIA BURM EN ELLY HOL

Gedurende de ontwikkeling van het brein worden miljarden hersencellen gevormd. Uit stamcellen ontstaan allerlei soorten hersencellen, waaronder verschillende typen zenuwcellen en gliacellen. Zenuwcellen kunnen spieren aansturen of licht via de ogen omzetten in beeld in de hersenen. Gliacellen zijn belangrijk voor het optimaal functioneren van zenuwcellen en zijn daarnaast het immuunsysteem van het brein. Het is erg belangrijk dat de jonge hersencellen de juiste contacten maken tijdens het opgroeien van baby naar volwassene. Eenmaal volgroeid is het brein zeer gevoelig voor schade door bijvoorbeeld een ongeluk of een hersenziekte, en dit is helaas vaak niet te genezen.

Stamcellen in het volwassen brein

Lang hebben wetenschappers gedacht dat er in het volwassen brein alleen maar

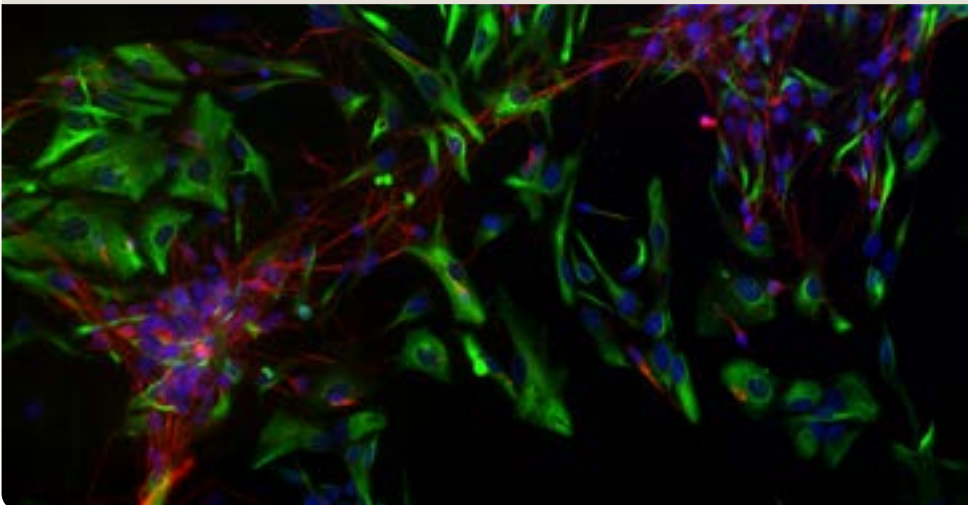
cellen kunnen afsterven en niet worden vernieuwd. Dit dogma heeft tot het eind van de jaren negentig standgehouden. Toch waren er al aan het begin van de 20^e eeuw en later in de jaren zestig wetenschappers die nieuwgeboren cellen in het volwassen brein hebben gezien. Het was echter in die tijd onmogelijk om te bewijzen dat deze delende cellen jonge zenuwcellen, laat staan stamcellen, waren. De grote vooruitgang in de moleculaire biologie was essentieel voor de doorbraak die in de jaren negentig plaatsvond. Onomstotelijk werd toen vastgesteld dat volwassen hersenen van dieren en mensen nog steeds stamcellen bevatten.

Deze stamcellen zitten rond de hersenholtes en in de hippocampus, een gebied dat belangrijk is voor leren en geheugen. De zenuwcellen die gevormd worden rond de hersenholtes, migreren naar het gebied in de hersenen waarmee we reukinformatie

verwerken. De jonge zenuwcellen in de hippocampus blijven op hun plaats en worden daar volwassen. Het is onbekend waarom volwassen breinen nog steeds zenuwcellen produceren, maar het is nu wel duidelijk dat deze jonge cellen integreren in het bestaande netwerk van volwassen zenuwcellen. Dit opent nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van hersenziekten, omdat deze jonge cellen defecte hersencellen kunnen vervangen.

Herstel door eigen hersenstamcellen

Uit proefdieronderzoek blijkt dat de eigen hersenstamcellen geactiveerd kunnen worden door hardlopen, maar ook door een hersenbloeding. Ook blijken er zelfs nog stamcellen aanwezig te zijn in de hersenen van 90-jarigen en van patiënten met de ziekte van Parkinson. Utrechtse onderzoekers kijken nu naar manieren om de stamcellen in de hersenen te activeren zodat ze het eigen brein kunnen repareren. Voorzichtigheid is geboden, omdat een over-activatie van stamcellen mogelijk kan leiden tot hersentumoren.



Stamcellen die geïsoleerd zijn uit het volwassen brein kunnen nog delen en veranderen in verschillende typen hersencellen. Dit zijn stamcellen die in een kweekbakje gedifferentieerd zijn naar gliacellen (groen) en zenuwcellen (rood). Het DNA in de celkern is blauw.

Straks testen we medicijnen eerst op patiënt- specifieke weefsels

krachtige versterker van WNT-signalen, die de onontbeerlijke rol van deze signalen bij het regelen van de weefselvernieuwing in de darm benadrukt. Genmutaties die de verwerking van de WNT-signalen verstoren, staan dan ook aan de basis van darmkanker.

Bij gekweekte mini-darmen vormt zich vanuit stamcellen, precies zoals in de normale darm, een epitheel dat zich voortdurend vernieuwt. De productie van nieuwe darmcellen vindt plaats in kleine nis-vormige delen van het epitheel: de Crypten van Lieberkühn. Vandaaruit treedt differentiatie op naar diverse darmvlok-celtypen zoals slijmproducerende Gobletcellen en enterocyten die het volledige repertoire aan voedselverwerkingsfactoren maken. Als ultiem bewijs werd vanuit een enkele *Lgr5* darmstamcel een populatie van organoïden gekweekt en getransplanteerd naar muizen. De organoïden bleken onderdeel te gaan vormen van de darmbekleding en blijvend bij te dragen aan de vernieuwing ervan. Het eiwit *Lgr5* lijkt een merker voor veel, zo niet alle, volwassen epitheelstamcellen. Het zal dus geen verbazing wekken dat WNT en R-spondine als essentiële transformerende factoren fungeren in zulke celkweken. Daarnaast blijken het toevoegen van de Epidermale Groei Factor (EGF) en het remmen van TGF- β van essentieel belang. Een hooggeconcentreerde gel van extracellulaire eiwitten gewonnen uit muizen, een zogenoemde matrigel, blijkt een noodzakelijke component in het bieden van een zo natuurlijk mogelijke groeiomgeving voor de stamcel.

Startend met *Lgr5*-positieve stamcellen uit diverse organen blijkt een reeks van organoïden te kunnen worden gegenereerd. Zij vertegenwoordigen de epitheellagen van mens of muis, aanwezig in weefsels van zowel ecto-, meso- en endodermale origine. Enkele voorbeelden zijn organoïden van maag-, lever- en alveesklierweefsel. In de laatste twee gevallen werden de *Lgr5*-positieve stamcel-

len opgewekt na aanbrengen van schade in die weefsels.

Proefweefsel voor medische toepassingen

Zowel organoïden afkomstig van pluripotente stamcellen als van multipotente volwassen stamcellen vullen de lacune op die bestond tussen klassieke humane cellijnen en proefdieren. Naast onderzoek naar de fundamentele aspecten van genen of celtypen, lijken organoïden een grote belofte in zich te hebben voor het testen van medische toepassingen. Onderzoek naar de infectiemechanismen van humane ziekteverwekkers lijkt zo'n opzienbarende nieuwe mogelijkheid. Ook onderzoek naar de oorzaak en therapie van erfelijke ziekten zoals taaislijmziekte (cystic fibrosis) richt zich nu ook succesvol op organoïden. Zo blijken patiënt-afgeleide darm-organoïden zeer geschikt voor het individueel testen van medicijnen. Erfelijke aandoeningen van de lever, zoals α -1-antitrypsine deficiëntie en het syndroom van Alagille waarbij het galtransport verstoord is, vinden eveneens een perfecte afspiegeling in de patiënt-afgeleide leverorganoïden. Ook gencorrectie in organoïden, met de nieuwe revolutionair snelle en eenvoudige techniek om genetisch materiaal te editen (CRISPR/Cas9), gecombineerd met herimplantatie lijkt een realistisch toekomstperspectief. Dezelfde genetische editing-techniek werd ook al gebruikt om in normale dikkedarm-organoïden de verschillende fasen van dikkedarmkanker na te bootsen. Wereldwijd genetisch onderzoek naar allerlei typen kanker zullen nieuwe genmutaties opleveren, waarvan de functionele effecten getest kunnen worden in overeenkomende organoïden. Bovendien zal de effectiviteit van (nieuwe) kankermedicijnen nu getest kunnen worden op door ziekte getroffen weefsel van individuen. Dit zal mogelijk de weg banen naar *personalized medicine*.

Medicijnen op maat

■ CHRISTINE MUMMERY

STEL: JE komt bij de huisarts en krijgt te horen dat je symptomen veroorzaakt worden door een ernstige ziekte. Voor die ziekte zijn verschillende behandelingen mogelijk. Door er een aantal uit te proberen wil de huisarts uitzoeken of één van die behandelingen ook bij jou werkt. Of het blijkt dat je kind bij de geboorte een erfelijke ziekte heeft, maar het is onduidelijk of er wat aan te doen is.

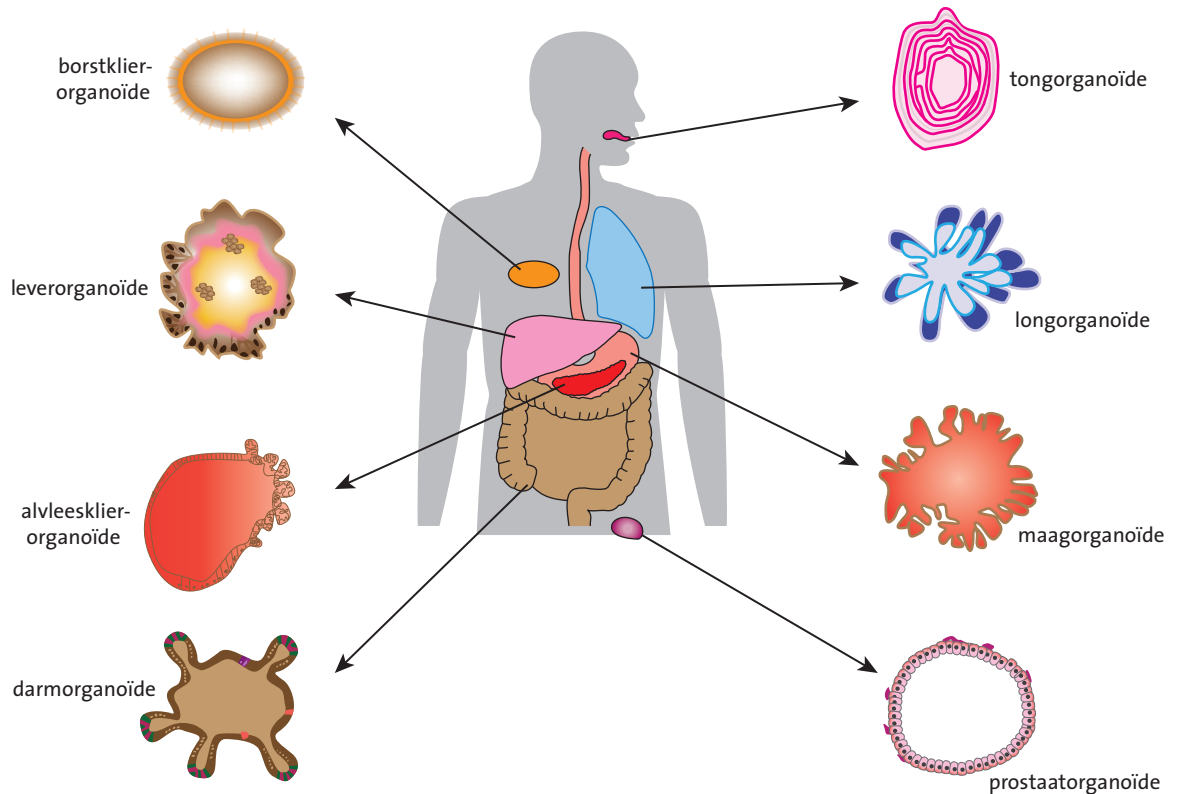
Een deel van het probleem is dat iedere ziekte, of deze nu erfelijk is of veroorzaakt wordt door infectie van een bacterie of virus, zich bij ieder persoon anders uit: de een wordt ernstig ziek, bij de ander

valt het allemaal wel mee. Bij sommige mensen zijn de bijwerkingen van medicijnen zo ernstig dat het zelfs beter is om de ziekte niet te behandelen. Zou het niet mooi zijn als in de toekomst je eigen stamcellen kunnen helpen bij het vinden van de juiste behandeling voor jouw ziekte? Dit noemen we *personalized medicine*.

Stamcellen van je eigen lichaam

Er zijn in principe twee manieren om stamcellen van een patiënt te verzamelen. Volwassen stamcellen zitten min of meer verborgen in de organen, zoals in de darm. Deze darmstamcellen zijn te winnen uit kleine stukjes weefsel uit de darm (biop-ten) en kunnen in het laboratorium zogenaamde organoïden vormen. De organoïden gedragen zich

Van een aantal lichaamsweefsels is het al gelukt om mini-organen te maken.



vrijwel hetzelfde als een echte darm, ze worden daarom ook mini-darmpjes genoemd. Het erfelijk materiaal (DNA en genen) in die organoïden is gelijk aan die van de patiënt waarvan het biopt is genomen, dus als die patiënt aan een darmziekte lijdt, dan hebben de mini-darmpjes dezelfde ziekte. Stamcellen die in het laboratorium organoïden kunnen vormen zijn ook verzameld uit onder andere longen, lever, prostaat, alveesklier, maag en dunne darm. Het is in principe dus mogelijk om voor iedere patiënt de erfelijke ziektes van al deze organen te bestuderen. Dit gebeurt nu voor een aantal ernstige aandoeningen.

Van het ene type weefsel is het verzamelen van cellen wat makkelijker dan dat van een ander: darm en long zijn van buitenaf toegankelijk maar de alveesklier en lever bijvoorbeeld zijn wat moeilijker te bereiken. Maar voor sommige organen zijn geen volwassen stamcellen gevonden of ze zijn echt heel moeilijk te verzamelen, zoals bij het hart en de hersenen. Voor die organen is er een goed alternatief om lichaamseigen stamcellen te maken: namelijk via geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen). Gewone lichaamscellen van de huid, bloed of zelfs aanwezig in urine zijn op zo'n manier te 'herprogrammeren' in het laboratorium dat ze pluripotent worden en in staat zijn alle weefsels van het lichaam opnieuw te maken. Ook deze stamcellen hebben dezelfde genen als donorcellen met dat verschil dat deze iPS-cellen wél hart- en hersencellen kunnen vormen. Dit maakt het mogelijk om met de cellen ook erfelijk ziektes voor die organen te bestuderen.

Mini-darmpjes helpen bij taaislijmziekte

Een voorbeeld dat goed laat zien wat stamcellen in de toekomst kunnen betekenen voor *personalized medicine* is het gebruik van organoïden van volwassen stamcellen. Bij patiënten met taaislijmziekte (cystic fibrosis) functioneert het gen dat voor de waterhuishouding in het lichaam zorgt niet goed.

Hierdoor is het normale slijm in hun longen en darmen heel stroperig en taai. Minidarmpjes gemaakt van de dikke darm van een patiënt met taaislijmziekte hebben dezelfde gen-mutatie (fout in het DNA) als de patiënt zelf. Wanneer een bepaalde prikkel wordt toegediend zwellen de darmorganoïden van deze patiënten niet op, terwijl de minidarmpjes van gezonde mensen wel opzwellen. Deze minidarmpjes zijn daardoor heel geschikt om medicijnen op te testen en zo te ontdekken welk medicijn zwelling bevordert.

Dat is al gebeurd voor een medicijn voor taaislijmziekte dat heel goed werkt voor een kleine groep patiënten. Dit medicijn is zeer prijzig, meer dan 100.000 euro per jaar. Vanwege de kosten is het dus niet mogelijk dat een arts dit medicijn aan alle taaislijmpatiënten voorschrijft om te zien wie beter wordt. Maar met patiënt-specifieke mini-darmpjes blijkt het goed mogelijk om in het laboratorium met een relatief goedkope test uit te zoeken welke patiënt wel en welke patiënt niet hierop reageert. Een succesverhaal is dat van een jongen van een jaar of tien die in 2015 ernstig ziek werd als gevolg van taaislijmziekte. Hij kwam niet in aanmerking voor het dure medicijn, omdat er een indicatie was dat het bij hem niet zou werken. Een test met minidarmpjes gemaakt van zijn eigen cellen liet zien dat hij wel zou reageren op het medicijn en dat was aanleiding om toch te starten met een behandeling. Na een korte behandeling was de conditie van de jongen enorm verbeterd. Een succes voor *personalized medicine*.

Aandoening nabootsen met iPS-cellen

Een ander voorbeeld is het gebruik van iPS-cellen bij patiënten met een erfelijk vorm van ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose). Een mutatie in een bepaald gen leidt bij deze patiënten tot ernstige problemen met motorische zenuwcellen (motorneuronen) die spieren in het lichaam aansturen. Patiënten raken geleidelijk verlamd en sterven

Uitbuiting van hoop: valse profeten en kwakzalvers

■ BROER SCHOLTENS

Kwakzalverij is ook de wereld van de stamcellen binnengeslopen. 'Jonge onge-differentieerde stamcellen uit volwas-sen vetweefsel kunnen klachten van het bewegingsapparaat vertragen, remmen en zelfs genezen', beloofde de Rotterdamse basisarts John Setyo, ook acupuncturist, tot voor kort op zijn website. Sinds de zomer van 2015 past hij deze 'stamceltransplanta-tie' toe. Bij patiënten zoog hij onder lokale verdoving een aantal maal vetweefsel weg uit de buikwand, tot een liter per keer. In een speciale supercentrifuge haalde hij daar een stamcelconcentraat uit dat hij 'zuiverde en activeerde' en opnieuw bij de patiënt inspoot, op de plaats waar die 'stamcellen' heen moesten. Zijn duurste behandeling, de XXL-variant, kostte 30.000 euro, de snelle XS-variant 1500 euro. Zo behandelde Setyo patiënten met artrose, spier- en gewrichtsklachten, en zelfs Par-kinson.

Kwakzalverij?

Ja. De Rotterdamse acupuncturist doet zijn patiënten reuzebeloftes over wonderlijke genezingen, terwijl er geen enkel weten-schappelijk bewijs is dat inspuiten van stamcellen in ander weefsel 'iets' doet. En dan is het kwakzalverij, zo leert de definitie. Als niet met patiëntenstudies is bewezen dat een behandeling werkt en bijwerkin-gen bekend zijn, als collega-artsen hun wenkbrauwen afwijzend fronsen en als ook niet duidelijk is wat er precies in het lichaam zou kunnen gebeuren, mag dit

kwakzalverij worden genoemd, zo hebben rechters geoordeeld.

Valse belofte

Al sinds de isolatie in 1998 van de eerste menselijke embryonale stamcellen is de vondst omgeven met valse beloftes. Een euforie die nog eens verder werd aangewak-kerd toen tien jaar later bleek dat ook veel makkelijker isoleerbare volwassen stamcellen hetzelfde kunnen doen.

Deze stamcelhype is inmiddels terug op aarde. Het loopt zo'n vaart niet. Wat in een laboratorium in een reageerbuisexperi-ment of in een muis of rat fraaie resultaten oplevert, werkt niet op dezelfde manier in de mens. Het duurt nog wel even voordat patiënten met versleten knieën of een falend hart in het ziekenhuis een genezende stam-celbehandeling zullen ondergaan. Als het al zover komt. Er is nog veel patiëntenonder-zoek nodig, en dat mogen alleen universitaire instituten doen waar medisch-ethische com-missies meekijken of alles correct verloopt.

Kwakzalvers, met dollartekens in hun ogen en met valse beloftes op hun websites, kunnen hier niet op wachten. Zij behandelen inmid-dels wanhopige patiënten met afgenomen celmateriaal, zonder voldoende bewijzen en zonder benodigde vergunning. De inspectie bekijkt daarom of de Rotterdamse acupunc-turist/arts Setyo en de orthopedisch chirurg Herman de Boer, die vergelijkbare gewrichts-behandelingen aanbiedt in zijn Amsterdamse



Kwakzalvers zijn zo oud als...

Orthoklinika-kliniek, met hun stamcelac-tiviteiten en hun beloftes daarbij de wet overtreden. In 2006, aan het begin van de stamcelhype, gebeurde iets vergelijkbaars. De inspectie verbood toen twee klinieken nog langer stamcelbehandelingen uit te voeren.



meestal binnen vijf jaar als gevolg van ademhalingsproblemen.

Het blijkt dat in motorneuronen, gemaakt uit de iPS-cellen van ALS-patiënten, de balans in de elektrische signalen, die de neuron activeren, is verstoord. Nadat in het laboratorium het gen was 'gerepareerd', was de afwijking in deze neuron verdwenen. Een bestaand geneesmiddel tegen epilepsie bleek eenzelfde effect te genereren: het corrigeerde de afwijkende elektrische signalen in de motorneuronen. Hoewel de meeste vormen van ALS niet erfelijk zijn maar 'spontaan' optreden en het niet exact bekend is in welke stukje DNA de fout zit, blijkt dat dit anti-epilepticum eenzelfde verbetering laat zien voor andere mutaties. Aangezien ALS een dusdanig ernstig ziekte is, is binnen een jaar na deze ontdekking een klinisch trial opgezet met dit geneesmiddel. Omdat het middel al op de markt is en wordt voorgeschreven aan (andere) patiënten, wordt dit *drug repurposing* genoemd: een geneesmiddel wordt gebruikt voor een ander doel dan waar het oorspronkelijk voor bedoeld was.

Werking en bijwerking van geneesmiddelen

De verwachting is dat in de toekomst *personalized medicine* veel verder zal kunnen gaan dan bovengenoemde voorbeelden. Enerzijds door veel meer erfelijke en mogelijk niet erfelijke aandoeningen na te bootsen met stamcellen. Er zijn al iPS-cellen van patiënten met bijvoorbeeld schizofrenie, hartritmestoornis, hartfalen en depressie waarin meetbaar afwijkingen aanwezig zijn en waarmee nieuwe medicijnen ontwikkeld en getest kunnen worden. Sommige patiënten krijgen heftige bijwerkingen van bepaalde medicijnen, andere weer niet. Met eigen stamcellen kan ook de gevoeligheid voor bijwerkingen van medicijnen vooraf bepaald worden om de risico's voor patiënten te verminderen. Organoïden van volwassen stamcellen uit tumoren blijken ook heel goed inzetbaar om de beste behandeling voor kanker te vinden. Door de interactie tussen stamcellen en virussen en bacteriën te bestuderen hoopt men erachter te komen waarom de ene persoon anders getroffen wordt door een infectie dan de andere.

Het is natuurlijk buitengewoon tijdrovend en duur om van iedereen stamcellen te verzamelen of te maken (iPS-cellen), maar in de toekomst is te verwachten dat dit sneller en goedkoper kan. Dat is niet alleen van belang voor de keuze om iemand wel of niet te behandelen met een duur medicijn, maar ook om uit te zoeken waarom bepaalde bevolkingsgroepen anders reageren op medicijnen en ziektes dan andere. Er zijn in verschillende landen inmiddels zogenaamde stamcelbanken opgericht of in oprichting om dit type onderzoek te ondersteunen. Vragen zoals waarom mensen uit Azië, Afrika, Europa en de VS verschillend reageren zullen beter begrepen worden als *personalized medicine* op basis van stamcellen vordert.

Stamcellen en kanker

■ RICCARDO FODDE

RUIM EEN eeuw geleden is voor het eerst het idee geïntroduceerd dat tumoren stamcellen bevatten: de kankerstamcellen. Door nieuwe inzichten in het ontstaan en de groei van kankercellen en door nieuwe ontwikkelingen in de stamcelbiologie heeft dit idee recentelijk opnieuw aandacht gekregen.

Normale weefsels in ons lichaam hebben een hiërarchische organisatie waarin volwassen stamcellen bijdragen aan de vorming van voorlopercellen. Deze voorlopercellen kunnen op hun beurt meer toegewijde en gespecialiseerde cellen vormen. Stamcellen hebben het vermogen tot zelfvernieuwing (*self-renewal*) en de potentie om gedifferentieerde (uitgerijpte) cellen te vormen. Bij iedere deling kan de stamcel zowel ongedifferentieerde stamcellen als meer gedifferentieerde dochtercellen vormen. Volwassen stamcellen komen

Stamcelonderzoek



in vrijwel elk orgaan of weefsel voor en spelen een essentiële rol in het onderhoud van het weefsel. Samen met hun nakomelingen en andere ondersteunende cellen in hun directe nabijheid vormen stamcellen de zogenaamde stamcel-*niche*. Terwijl de meeste gedifferentieerde cellen een specifieke functie uitoefenen en na korte of langere periode afsterven door geprogrammeerde celdood (apoptose), zijn stamcellen een veel langer leven beschermd door zelfvernieuwing.

Behoud van evenwicht

De belangrijkste eigenschap van de hiërarchische organisatie van een gezond weefsel is een nauwkeurig gecontroleerd evenwicht van zelfvernieuwing en differentiatie, zowel onder normale condities (*homeostase*) als bij weefselbeschadiging. Het behoud van dit evenwicht is essentieel, vooral in weefsels met hoge turn-over zoals de huid, darmen of bloed waarin iedere dag honderdduizenden cellen doodgaan en worden vervangen door nieuwe cellen. In verschillende weefseltypen zijn volwassen stamcellen ook in staat om te reageren op weefselbeschadiging bijvoorbeeld veroorzaakt door een ontsteking of door mechanische beschadiging. Zij zorgen er dus voor dat nieuwe cellen worden gemaakt om het weefsel te herstellen.

De huidige gedachte is dat verschillende typen kanker dezelfde hiërarchische organisatie hebben, met kankerstamcellen aan de top van de piramide. Vergelijkbaar met gezonde weefsels zullen meer gespecialiseerde tumorcellen gevormd worden uit kankerstamcellen en dus bijdragen aan de tumormassa. Het grootste verschil tussen gezonde en kwaadaardige weefsels is dat er in gezonde weefsels een nauwe afstemming is tussen homeostase en weefselbeschadiging, maar dat er in kankerstamcellen veel van de originele regulatiemechanismen verloren zijn en ze hierdoor op een ongecontroleerde manier kunnen delen. Dit zorgt voor een verstoring van het evenwicht, een accu-

Kanker- stamcellen vragen om een eigen therapie

mutatie van cellen en uiteindelijk tot de vorming van een tumor. Het zal geen verrassing zijn dat kankerstemcellen veelal gekarakteriseerd worden door een verstoring in de signaleringsroutes die zelfvernieuwing en differentiatie reguleren.

De eerste indicatie voor het bestaan van kankerstemcellen kwam in 1997 van een elegant experiment uitgevoerd door de onderzoekers Dominique Bonnet en John Dick van het 'Hospital for Sick Children' in Toronto (Canada). Humane tumoren werden verwerkt tot individuele cellen en in verschillende hoeveelheden ingespoten in muizen met een verminderd immuunsysteem. De resultaten lieten zien dat tumoren alleen ontstonden wanneer zeer hoge aantallen tumorcellen (100.000 tot 1.000.000 cellen) werden gebruikt, en niet wanneer minder cellen (100 tot 1000) werden ingespoten. Deze eenvoudige observatie geeft aan dat niet alle kankercellen gelijk zijn en dat slechts een deel populatie het vermogen heeft om een tumor te vormen.

Vervolgonderzoek heeft geleid tot de identificatie van speciale kenmerken (markers) van kankerstemcellen, waardoor het mogelijk is kankerstemcellen te herkennen in een heterogene tumormassa en ze te isoleren.

Kankerstemcellen worden tegenwoordig onderscheiden door hun vermogen om tumorgroei en heterogeniteit te bewerkstelligen, zelfs wanneer ze in kleine hoeveelheden worden getransplanteerd. Op deze manier is experimenteel bewijs gevonden voor het bestaan van kankerstemcellen voor een breed spectrum aan kankertypes zoals verschillende soorten leukemie, verschillende myeloma's, hersentumoren, borst-, dikkedarm-, huid- en longkanker. Inmiddels is in meer recente wetenschappelijke publicaties zeer overtuigend aangetoond dat alle kankercellen in hersen-, huid- en darmtumoren afkomstig zijn van kankerstemcellen.

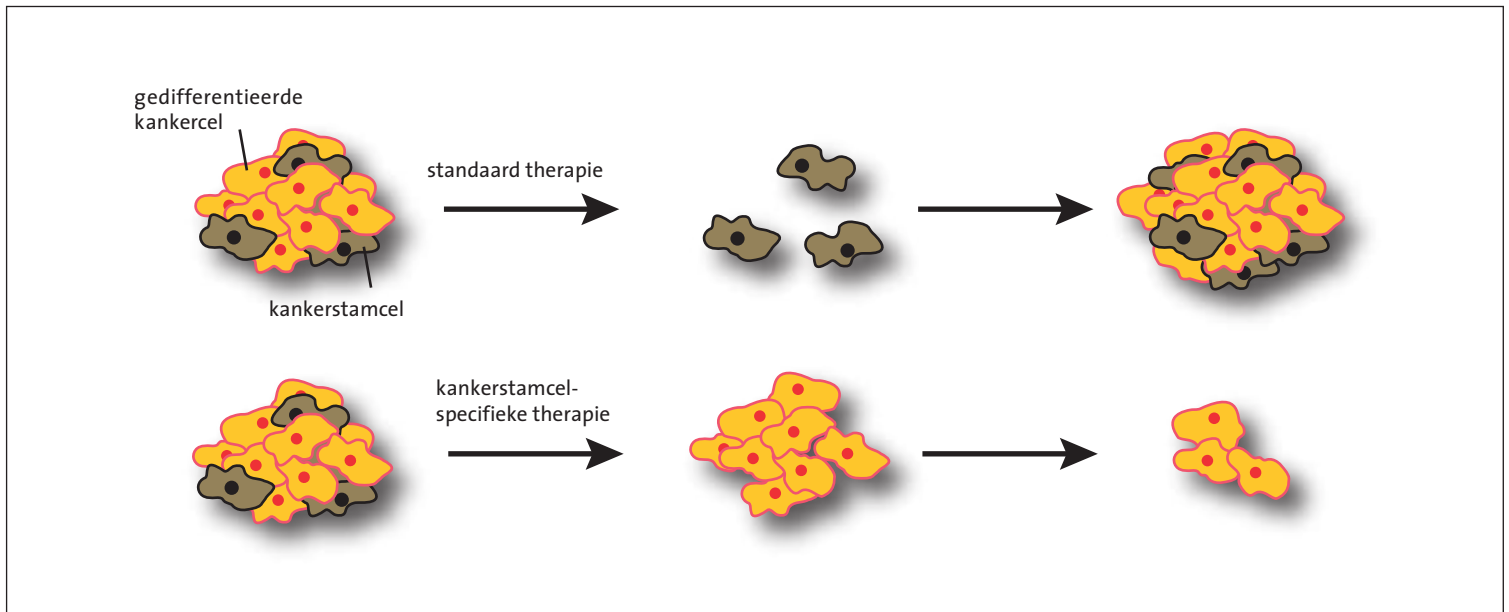
Het piramidemodel van kankerstemcellen verklaart één van de belangrijkste eigenschappen

van kanker, namelijk een enorme cellulaire en functionele verscheidenheid. Binnen een tumor kunnen vaak zeer veel verschillende celtypen onderscheiden worden, met onder andere verschillende niveaus van celdeling, celdood en migratie. Het is zelfs zo dat er binnen een individuele tumor verschillende gebieden aanwezig zijn waarbinnen cellen verschillen vertonen in delingssnelheid, differentiatie en uitzaaiing (metastasering).

Nieuwe anti-kankerstemceltherapieën

Het aantonen van kankerstemcellen in verschillende kwaadaardige weefsels, gekoppeld aan de mogelijkheid om heterogeniteit en tumorgroei in experimentele diermodellen na te boosten, geeft diverse mogelijkheden voor behandeling van de ziekte. Het in kaart brengen van het kankergerenoom en een uitgebreide analyse van de genexpressie van tumoren wordt tegenwoordig gezien als een veelbelovend hulpmiddel voor het ontwikkelen van een *personalized* therapie om de kanker te behandelen. In het licht van de hiërarchische organisatie van tumoren en het eenvoudige feit dat tumorgroei en metastasering gestuurd worden door een subpopulatie van kankerstemcellen, is het waarschijnlijk dat een genoombrede aanpak (genomics) de klinisch meest relevante cellen zal missen. Daarom richten verschillende studies zich op de biologie van kankerstemcellen, hun afhankelijkheid van de micro-omgeving (niche) en hun gedrag wanneer ze blootgesteld worden aan anti-kankertherapieën, zoals chemo- en radiotherapie.

De farmaceutische industrie zet grootschalig in op het ontwikkelen van medicijnen die specifiek de kankerstemcellen aanpakken. Een kankerstemcel-gebaseerde therapie wordt vaak vergeleken met een auto waar al rijdende alle benzine (kankerstemcellen) uit de tank is gehaald. De auto zal nog een tijdje doorrijden voordat deze daadwerkelijk stopt. Op vergelijkbare wijze zal een tumor, die met een (nu nog) denkbeeldig stamcel-specifiek



medicijn wordt behandeld, mogelijk eerst nog een tijdje doorgroeien maar uiteindelijk stoppen door het ontbreken van stamcellen.

Helaas is het zo dat kankerstemcellen, net zoals normale stamcellen, een breed scala aan mechanismen in huis hebben om weerstand te bieden tegen behandeling. Het is zelfs zo dat de stamceileigenschappen het mogelijk maken om gebruikelijke behandelingen zoals radio- en chemotherapie te overleven. Bij deze therapieën zal de tumor wel krimpen als gevolg van het afsterven van de gedifferentieerde cellen, maar een subpopulatie van kankerstemcellen zal in leven blijven. Het gevolg kan zijn dat een tumor initieel slinkt maar later toch weer de kop opsteekt. De ontwikkeling van therapieën die gericht zijn op het aanpakken van de kankerstemcellen zal daarom een grote stap voorwaarts zijn in de verbetering van kankertherapieën.

Het piramide-concept van kankerstemcellen vertegenwoordigt een echte innovatie binnen de tumorbiologie met fundamentele en klinische

consequenties. Onderzoek aan kankerstemcellen zal hand in hand gaan met onderzoek aan normale volwassen stamcellen. Centraal in het onderzoek naar beide celtypen staat de identificatie van oppervlakte-eiwitten die kunnen helpen om de cellen te onderscheiden binnen gezonde en zieke weefsels. De moleculaire karakterisering van gezuiverde stamcellen zal de basis vormen voor het ophelderen van de moleculaire en cellulaire mechanismen die zelfvernieuwing en differentiatie sturen in homeostase en kanker. Deze vorderingen in ons begrip van (kanker)stemcellen zullen nieuwe wegen openen om risicoanalyses, prognoses, preventie en therapie te verbeteren. Zowel fundamenteel als toegepast onderzoek moet gestimuleerd worden om vroegtijdige detectie en specifieke behandelingen van kankerstemcellen in patiënten mogelijk te maken.

Wanneer de standaardtherapie op een tumor wordt toegepast, kunnen kankerstemcellen overleven en later opnieuw een tumor vormen. Bij therapie die specifiek gericht is op de aanpak van kankerstemcellen, overleven alleen de gedifferentieerde kankercellen die vervolgens afsterven.

Ethische vragen bij medische innova

■ ANNELIEN BREDENOORD

VAN HET eerste idee in het lab tot medische toepassingen in de praktijk: ethiek is overal. In biobanken ligt lichaamsmateriaal van patiënten zoals bloed, stamcellen en weefsel opgeslagen voor wetenschappelijk onderzoek. En daarmee begint ook het nadenken over ethiek. Lichaamsmateriaal dat na medisch ingrijpen overblijft, mag gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek. Hier is op dit moment nog geen wettelijke regeling voor, wel de Code Goed Gebruik waarin is vastgelegd hoe verantwoord met lichaamsmateriaal moet worden omgegaan. De patiënt kan vooraf bezwaar maken. Dat kan alleen als hij ook goed geïnformeerd is. De folder die de patiënt bij een ingreep krijgt, moet daarom niet alleen beschrijven hoe de ingreep en de procedure verloopt, maar ook dat mogelijk restmateriaal dat overblijft na de ingreep voor wetenschappelijk onderzoek wordt gebruikt. Het is de verantwoordelijkheid van het ziekenhuis en de onderzoekers om dat goed te regelen en privacy te waarborgen bijvoorbeeld door het lichaamsmateriaal van een code te voorzien of anoniem te maken.

In het lab: bijvangst

Het volgende dilemma is de toevalsbevinding. Wat moet een onderzoeker doen als tijdens het onderzoek blijkt dat het materiaal een ernstige ziekte verradt? Bijvoorbeeld wanneer bij bloedonderzoek blijkt dat de donor leukemie aan het ontwikkelen is. De onderzoeker heeft de morele plicht om van tevoren goed na te denken over het terugkoppelbeleid, zodat duidelijk is welke toe-

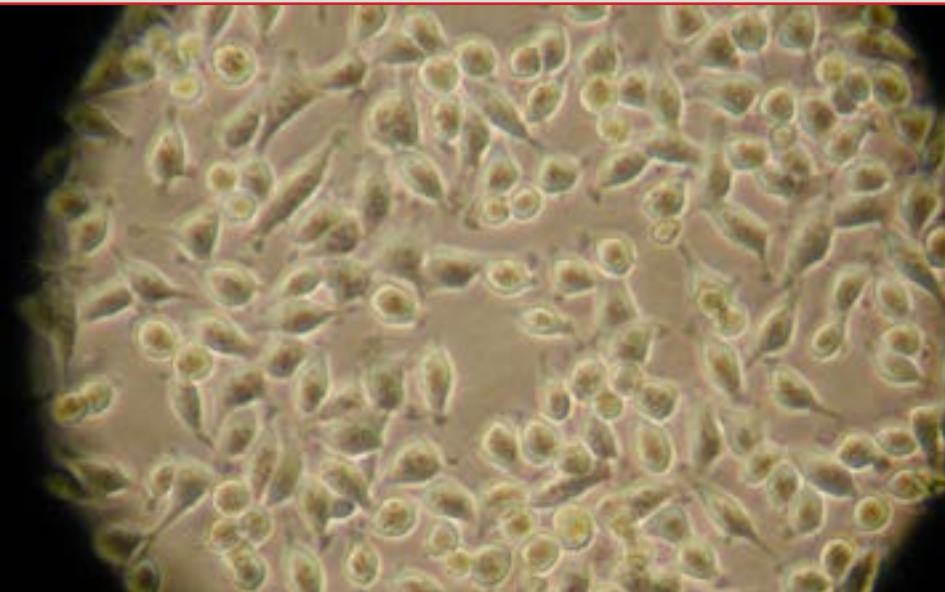
valsbevinding gemeld moet worden aan de patiënt of donor (waarschuwingsplicht). Niet elke donor wil geïnformeerd worden. Bij onderzoek onder vrouwen bleek dat 35% niet wil weten of zij drager is van het borstkankergen. Daarom moet dit met de patiënt vooraf besproken worden en vastgelegd in de biobank.

Verder moet de vraag beantwoord worden wie de eigenaar van het materiaal is. Het materiaal is bedoeld voor onderzoek, maar hoe is het geregeld als er straks geld met de onderzoeksresultaten kan worden verdiend? Bijvoorbeeld wanneer een onderzoeker een commercieel interessante niercellijn heeft ontwikkeld, daar patent op aanvraagt en een bedrijf start. In het eigendomsrecht wordt traditioneel gezien onderscheid gemaakt tussen personen en dingen. Dingen zoals een mobieltje of kleding zijn duidelijk het eigendom van iemand. Personen kunnen geen eigendom zijn want dan is het slavernij. Lichaamsmateriaal zit hier een beetje tussen in. De donor die lichaamsmateriaal aan een biobank toevertrouwt, gaat een gift-relatie aan en dat wordt vastgelegd in een contract. Mochten er op basis van het onderzoek commerciële activiteiten worden ontplooid, dan moet de donor daar toestemming voor geven.

De kliniek: op wie ga je de behandeling testen?

Stel dat het laboratoriumonderzoek goed is gelopen en dat de stap naar de kliniek voor interventiestudies op mensen kan worden gezet. Voor de oogaandoening maculadegeneratie zijn klinische trials met geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS) in Japan goedgekeurd. Hoe bepaal je dat de

ties: van lab tot praktijk



De wereldwijd gebruikte HeLa-cellen van Henrietta Lacks. Nooit is Lacks of haar familie om toestemming gevraagd de cellen te gebruiken.

behandeling veilig genoeg is? Op wie ga je dat als eerste testen? Dat zijn lastige ethische vragen. Het is steeds een afweging tussen risico's en voordelen voor patiënt en samenleving. Het ligt voor de hand om te beginnen aan het einde van het ziekteproces en patiënten die uitbehandeld zijn te vragen voor deelname. Zij hebben het meest te winnen en minst te verliezen wanneer er complicaties optreden zoals het ontwikkelen van tumoren.


Maar misschien is het kansrijker om het effect van een *regeneratieve* behandeling te bestuderen bij patiënten die minder ver zijn in het ziektebehoop. Wil men relatief gezonde mensen een experimentele techniek aanbieden? Wanneer het misgaat, is dat een groot probleem. Bij onderzoek naar preventieve stamcelbehandelingen, zoals voorkomen van slijtage van de tussenwervelschijven, gelden die

afwegingen en morele vragen zelfs voor een mogelijke toekomstige patiënt.

De patiënt moet vervolgens toestemming geven op basis van objectieve informatie. Een Medische Ethische Toetsingscommissie (METC) kijkt of dit inderdaad zo is, en of de *therapeutisch misvatting* voorkomen wordt. De behandeling is namelijk bedoeld voor de medische wetenschap om kennis te genereren in de hoop dat in de toekomst lotgenoten genezen kunnen worden. Zeker in de eerste fasen van onderzoek volgt vaak nog geen genezing.

Maatschappelijke impact: denken we straks anders over ouderdom?

Stel vervolgens dat de oogbehandeling met iPS-stamcellen succesvol uit de klinische trials komt en kan worden toegepast. Wat is de impact daarvan op de maatschappij? Ook dat heeft vele ethische aspecten. Naast de 'harde' impact, zoals kostenefficiëntie en economische waarde, is er de 'zachte' impact: daarin kijken we hoe een nieuwe regeneratieve techniek invloed heeft op waarden, denkbeelden en opvattingen, bijvoorbeeld hoe het de kwaliteit van leven verandert en de perceptie van ouderdom als we versleten onderdelen kunnen vervangen door nieuwe weefsels. In hoeverre grijpen we in op het natuurlijk proces van verval, en gaan we daardoor straks anders tegen verouderen aankijken? Is het nog wel therapie of zijn we bezig met het verbeteren van de mens (*enhancement*), en hoe erg is dat eigenlijk? Allemaal belangrijke ethische vragen om te onderzoeken voordat een nieuwe veelbelovende medische technologie zijn intrede in de maatschappij doet.

A microscopic view of numerous sperm cells, each with a dark, oval head and a long, thin tail, swimming across a white grid pattern. The background is a light blue-grey color. The sperm cells are scattered throughout the frame, with some appearing to be in motion.

**Designerbaby's en dieren als orgaan-
donor. Als het technisch mogelijk is,
is de kans groot dat het ook ooit gaat
gebeuren...**

4

Vergezichten en sciencefiction

De kennis over stamcellen heeft niet alleen geleid tot nieuwe toepassingen voor het behandelen en genezen van mensen en dieren, maar ook tot toepassingen die eerst nog ondenkbaar waren. Voorbeelden zijn het kloneren van mensen of het veranderen van het genoom van embryo's. Maar willen we dat wel?

Xenotransplantatie: van orgaan naar celtransplantatie

■ HENK-JAN SCHURMAN

TOEN HET mogelijk bleek humane embryonale stamcellen te kweken, waren de verwachtingen hoog gespannen. Binnen afzienbare tijd zouden vanuit stamcellen in vitro menselijke organen kunnen worden gekweekt, geschikt voor transplantatie. Deze weefsels zouden de vraag naar orgaandonoren drastisch verminderen en veel meer patiënten kunnen genezen. De werkelijkheid bleek weerbarstig. Cellen kweken in een bakje lukt wel, maar grote weefsels of organen is voorlopig een illusie. Er zijn echter alternatieven. Xenotransplantatie is er één van; menselijke organen laten groeien in dieren is een meer gedurfd alternatief.

De successen in klinische orgaantransplantatie en de ontwikkeling van medicijnen om afstoting te voorkomen, voedde meer dan dertig jaar geleden de belangstelling voor xenotransplantatie toen duidelijk werd dat er een groot tekort aan donoren zou ontstaan. Xenotransplantatie is de transplantatie van levende cellen, weefsels of organen van de ene naar de andere diersoort, bijvoorbeeld van varken naar mens. Hartkleppen van varkens die worden gebruikt om menselijke hartkleppen te vervangen zijn dus geen xenotransplantatieproduct, want een hartklep is dood materiaal.

Het varken kwam al snel als mogelijke orgaan-donor in beeld. Mensen en varkens hebben een vergelijkbare orgaanfysiologie, zoals de hartslag en pompfunctie van het hart, urineproductie in de nier en de insulinefunctie in de alvleesklier. Daarnaast kunnen varkens in grote aantallen gefokt worden. Ook zijn er geen prominente ethische of religieuze beperkingen: bijvoorbeeld de spijswet-

Varkens zijn een ideale donor voor menselijke organen



ten in een aantal godsdiensten gelden niet voor dierlijke producten ter genezing van ziekten bij mensen. Echter, de evolutionaire afstand tussen mens en varken maakt dat de afstoting van een varkenstransplantaat sterker en ook anders is dan die van een menselijk transplantaat. Ook zijn er risico-overwegingen betreffende de overdracht van infecties.

Afweerreactie van varkensweefsel

Wanneer een varkensorgaan wordt aangesloten op bloedvaten in een mens volgt een hyperacute afstoting. Varkenscellen hebben een andere chemische oppervlakstructuur dan die van menselijke cellen. Daarom hebben mensen natuurlijke antilichamen die deze afwijkende structuur herkennen en

samen met stoffen van het aangeboren immuunsysteem en de bloedstolling hechten aan cellen in de varkens vaatwand en binnen minuten tot een uur het varkensorgaan omvormen tot één groot bloedstolsel.

Stel dat deze hyperacute afstoting wordt voorkomen, dan kan de opgewekte immuunrespons nog tot afstoting leiden. Immunosuppressiva (afstotingsremmers) zoals cyclosporine zijn effectief in mens-naar-menstransplantatie, maar werken minder goed in de onderdrukking van de antilichaamrespons tegen varkens. Een scala aan immunosuppressiva zijn getest in varkens-naar-aaptransplantaties maar bleken weinig effectief. Verder is er langdurig onderzoek gedaan aan het opwekken van immunologische tolerantie, zodat

het menselijke immuunsysteem niet op varkenscellen reageert. Ook dit heeft geen klinisch toepasbare procedures opgeleverd.

Genetische modificatie van donordieren kwam in zicht als oplossing toen het mogelijk werd om transgenese in grote dieren uit te voeren. In 1992 werd de big Astrid geboren, die transgeen was voor de menselijke complement-regulator CD55 die hyperacute afstoting voorkomt. Toen kon de zoektocht beginnen naar verdere modificaties om de afstoting van varkensweefsels/organen bij mensen te remmen, met beperkt succes aanvankelijk. Een belangrijke voortgang werd geboekt in 2003 door uitschakeling (knock-out) van het enzym galactosyltransferase (GalT) dat bepaalde suikergroepen aan het celoppervlak reguleert. Mensen hebben natuurlijke antistoffen tegen deze suikergroepen; wanneer deze suikergroepen niet meer aanwezig zijn, zal er dus geen afstoting optreden.

Veel werk in de laatste tien jaar, met name in transplantatie van varken-naar-makaak/baviaan, heeft geleerd dat er meerdere modificaties nodig zijn. In niertransplantatie is er beperkte voortgang geboekt, met in een enkel geval een overleving van ruim vier maanden van een nier van een donordier die transgeen was voor GalT, de menselijk complement-regulatie-eiwitten CD46 en CD55, en menselijke eiwitten uit de bloedstollingscascade. Bij een harttransplantatie waarbij een gezond hart is vervangen, is er meer dan twee jaar overleving bereikt, bij vervanging van een ziek hart (levensondersteunende harttransplantatie) is de overleving nu maximaal twee maanden. Onvoldoende nog voor een mogelijke klinische toepassing. Voor organen zoals lever en long is de voortgang veel beperkter.

Xenoceltransplantatie

Voor celtransplantatie is het perspectief veel beter, met name voor insuline-producerende eilandjes van Langerhans voor de behandeling van

insuline-afhankelijke diabetes. Er zijn verschillende uitvoeringen. Allereerst de bron, volwassen varkens of pasgeboren biggen. eilandjes van volwassen varkens hebben als voordeel dat de insuline-producerende bètacellen uitgedifferentieerd zijn en dus direct 'aan het werk' kunnen, maar de isolatie is tamelijk gecompliceerd. Daarentegen moeten eilandjes van pasgeboren biggen nog rijpen om volledig functioneel te worden, maar ze zijn tamelijk eenvoudig te isoleren. Daarnaast is er verschil in toediening. Net zoals in de kliniek met menselijke eilandjes kunnen varkenseilandjes via de poortader naar de lever worden ingebracht. In tegenstelling tot een orgaantransplantatie is er geen hyperacute afstoting en ook nauwelijks een afstoting met antilichamen. Echter, immunosuppressie speelt een grotere rol dan bij transplantatie van menselijke eilandjes. Als alternatief kunnen varkenseilandjes na inkapseling worden toegevoerd in de buikholtte. Het kapsel beschermt de cellen tegen afstoting, terwijl er wel uitwisseling van voedingsstoffen en zuurstof en levering van insuline mogelijk is. Ook in deze situatie is er langdurige overleving in diabetische makaken bereikt. Het is niet duidelijk of genetische modificatie van donoren nodig is, omdat afstoting door antilichamen geen belangrijke rol speelt.

Overdracht van infecties

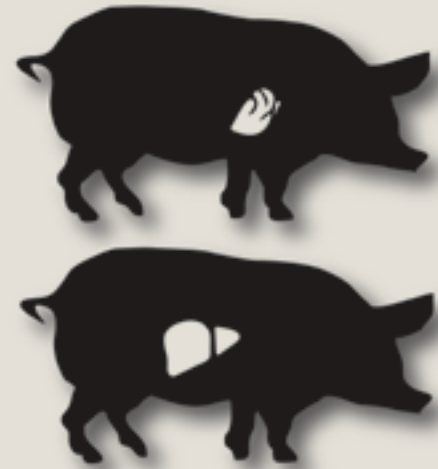
Donordieren voor xenotransplantatie moeten aan strikte hygiëne-eisen voldoen. Dit betreft niet alleen ziekteverwekkers binnen de diersoort die de gezondheid beïnvloeden (bijvoorbeeld varkensvirussen in een toom varkens), maar ook ziekteverwekkers die kunnen overspringen op mensen, zoals varkens-cytomegalovirus en varkens-lymfotrope herpesvirussen. Aan deze hygiëne-voorwaarden kan worden voldaan door aparte huisvesting in combinatie met de geboorte van de eerste generatie via een keizersnede en onthouding van moedermelk. Dit geldt voor exogene pathoge-

Dieren als kweekvat van menselijke organen

■ BERNARD ROELEN

Als alternatief voor xenotransplantatie zijn onderzoekers in Japan bezig met een alternatief dat in eerste instantie bizar lijkt: het maken van menselijke organen in een varken. Het concept is als volgt: menselijke stamcellen worden in een varkensembryo gebracht dat zodanig genetisch is gemodificeerd dat het een bepaald orgaan, bijvoorbeeld een alvleesklier, niet kan maken. Het embryo wordt vervolgens in een surrogatmoeder (varken) geplaatst. Gedurende de embryonale ontwikkeling zullen de menselijke stamcellen zorgen voor de vorming van het orgaan dat de varkensfoetus niet kan maken. Er wordt dan een biggetje geboren met een menselijke alvleesklier. Zeker als iPS-cellen zijn gebruikt, dan zijn die genetisch identiek aan die van de patiënt en is het menselijke orgaan geschikt voor transplantatie. Zo ver is het nog niet, maar een Japanse onderzoeksgroep onder leiding van professor Hiromitsu Nakauchi heeft in 2010 wel muizen gemaakt met een rattenpancreas, en in 2013 werd een wit varken gepresenteerd met een werkende alvleesklier van

een varken met een bruine vacht. Buiten de technische moeilijkheden die overwonnen moeten worden voordat een menselijk orgaan in een varken kan groeien, moet ook nagedacht worden of dit wel wenselijk is. Waar ligt de grens tussen varken en mens? Wat gebeurt er als er zich ook menselijke hersencellen in het varken gaan ontwikkelen? Of menselijke eicellen of spermacellen? In theorie kan dit worden opgevangen door de stamcellen dusdanig te modificeren dat ze geen hersencellen en geen geslachtscellen meer kunnen vormen, maar of dit in de praktijk ook mogelijk is, zal nog moeten blijken. In Nederland mogen mens-dierchimeren niet in een menselijk of dierlijke baarmoeder worden geplaatst, noch in vitro worden doorgekweekt. In andere landen mag dat wel, maar altijd onder bepaalde voorwaarden. Zo mogen geen dieren gemaakt worden waarbij menselijke cellen een mogelijkheid hebben om een deel van de hersenen te vormen of kunnen bijdragen aan de vorming van de geslachtscellen. Uiteraard moet er verder goed nagedacht worden in hoeverre een dier vermenslijkt is als het menselijke organen



Varken als donor voor menselijke organen.

heeft. Wat maakt een dier een dier en een mens een mens? De vraag of het überhaupt wenselijk is om dieren als incubator voor menselijke organen te houden is ook gerechtvaardigd. Om de organen te kunnen oogsten, zullen de dieren immers opgevoerd moeten worden.

nen, maar niet voor endogene virussen die in het genoom zijn verankerd. In het varken gaat het om het *porcine endogenous retrovirus* (PERV). Voor dit virus is in 1996 de overdracht (transmissie) van varkenscellen naar menselijke cellen beschreven in een celkweekstelsel. Nader onderzoek wees echter uit dat dit hoogstwaarschijnlijk een laboratoriumartefact is. Ondanks uitgebreide studies is niet aangetoond dat PERV overspringt in levende

individuen. Het risico in ontvangers van een varkenstransplantaat lijkt dus vrijwel afwezig of gering. Daarnaast zijn er geen ziekten beschreven die met PERV-infectie samenhangen. Echter, mogelijke overdracht kan niet volledig worden uitgesloten, en daarom stellen regelgevende instanties dat in klinische toepassing materiaal van de donor (varken en xeno-product) en de ontvanger moet worden verzameld en bewaard, en dat patiënten

regelmatig onderzocht moeten worden op aanwezigheid van PERV.

Het is dus wellicht beter om alle PERV uit de donor te verwijderen. Sinds kort is er nieuwe technologie beschikbaar die dit mogelijk maakt, de CRISPR/Cas9-methode. Hiermee worden genen uitgeschakeld met een grote nauwkeurigheid en effectiviteit. In een in-vitro-experiment bleek het mogelijk meer dan 62 provirussen van PERV in varkens-DNA te inactiveren. Ook met methoden zoals CRISPR/Cas9 zouden alle vormen van PERV in varkenscellen uit te bannen zijn. Dit moet nog wel worden bevestigd in levende varkens.

Behandeling diabetes type 1

De introductie van de afstotingsremmer cyclosporine, nu meer dan 30 jaar terug, gaf de aanzet tot uitbreiding van cel-, weefsel- en orgaantransplantatie tussen mensen, en uitzicht op verdere uitbreiding door gebruikmaking van dierdonoren. Dit laatste heeft verdere impulsen gekregen door de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde donordieren. Het 'vermenselijken' van varkens heeft grote vorderingen gemaakt, maar het 'vervarken' van de menselijke immuunreactie heeft geen éénduidige aanpak opgeleverd. Nu, begin 2016, is het duidelijk dat er toch wel meer factoren in de fysiologische en moleculaire interactie tussen mens en varken zijn die klinische toepassing van varkenscellen,-weefsels of -organen vooralsnog niet mogelijk maken. Celtransplantatie voor behandeling van diabetes is vooralsnog de eerste optie die xenotransplantatie naar een klinische toepassing kan brengen. De ontwikkelingen leren dat het nu mogelijk is stamcellen te programmeren tot insuline-producerende cellen vergelijkbaar met de cellen in de alvleesklier. De klinische behoefte onder diabetici is dermate hoog dat er voldoende ruimte is voor meerdere producten, zeker als deze kunnen worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt.

Is het aanpassen van geslachtscellen het begin van het einde?

Baby op bestelling: droom of nachtmerrie?

■ SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES EN GEERT HAMER

WIJ BESTAAN voornamelijk uit somatische cellen, ofwel lichaamscellen. In de kern van al deze cellen zit ons erfelijk materiaal, het genoom, in de vorm van een dubbele set chromosomen. De helft van deze chromosomen komt oorspronkelijk van de vader (de paternale chromosomen), de andere helft van de moeder (de maternale chromosomen).

Naast lichaamscellen zijn er ook nog voortplantingscellen of geslachtscellen. Deze cellen zijn bijzonder doordat ze een speciale celdeling kunnen ondergaan, de meiose, waarbij er uiteindelijk geslachtscellen ontstaan die slechts een enkele set chromosomen bevatten. Tijdens de bevruchting, bij de mens van een eicel door een zaadcel, komen twee enkele sets van chromosomen bij elkaar en wordt de eerste cel van een uniek nieuw mens gevormd, de zygote. Uit deze zygote ontstaan alle cellen die later het complete menselijk lichaam gaan vormen.

Beginnen in een petrischaaltje

Tijdens een in-vitro-fertilisatie-behandeling (IVF), een bevruchting in het laboratorium, ontstaat de zygote in een petrischaaltje. Dit heeft tot gevolg dat het mogelijk is iets met de zygote te doen voordat het teruggeplaatst wordt in de baarmoeder. Deze mogelijkheid is het afgelopen jaar binnen bereik gekomen door de ontwikkeling van een nieuwe techniek, het CRISPR/Cas9-systeem, waarmee het in principe mogelijk is elk gen binnen het genoom specifiek te veranderen. Vooralsnog is het in de meeste landen, waaronder Nederland, verboden om het menselijk genoom zodanig aan te passen dat deze verandering doorgegeven kan worden aan

het nageslacht (kiembaanmodificatie). Maar technisch gezien is het mogelijk om met CRISPR/Cas9 het genoom van een zygote aan te passen. Omdat uit de zygote alle cellen zullen ontstaan, inclusief de voortplantingscellen, zal deze aanpassing niet alleen aanwezig zijn in het kind maar in potentie ook in het eventueel toekomstige nageslacht van dit kind.

In 2015 is het een Chinees laboratorium inderdaad gelukt om het gen *HBB* dat codeert voor beta-globine, in menselijke zygoten te veranderen. In theorie zou deze methode dus gebruikt kunnen worden om te voorkomen dat IVF-kinderen geboren worden met de bloedziekte beta-thalassemie, een erfelijke ziekte die veroorzaakt wordt door een mutatie van dit gen. In de praktijk bleek de

methode echter erg inefficiënt; niet alle cellen van de zich verder ontwikkelende embryo's bleken bijvoorbeeld het correct aangepaste gen te hebben en er werden ongewenste mutaties in andere genen (off-target-effecten) gevonden. Voor deze studie zijn uitsluitend zygoten gebruikt die genetisch abnormaal waren en niet voor terugplaatsing in aanmerking kwamen. Er zijn dus geen genetisch gemodificeerde kinderen geboren. Desondanks heeft de publicatie van dit artikel voor veel opschudding gezorgd en een wereldwijde discussie op gang gebracht over de ethische bezwaren die aan deze nieuwe techniek kleven. Sommige wetenschappers, politici en ethici roepen op tot een voorlopige ban (moratorium) op kiembaanmodificatie terwijl anderen suggereren dit selectief toe te staan voor medische redenen, bijvoorbeeld voor het herstellen van mutaties die zorgen voor zeer ernstige erfelijke aandoeningen. In februari 2016 heeft het Britse parlement toestemming gegeven om het genoom van humane embryo's te veranderen voor onderzoeksdoeleinden. De technieken om het genoom van het menselijk nageslacht blijvend aan te kunnen passen, zullen zich dus verder blijven ontwikkelen.

Spermastamcellen aanpassen

Naast zygoten is het ook mogelijk geslachtscellen aan te passen. De spermatogoniale stamcellen (spermastamcellen) van de man vormen hiervoor een uitstekende kandidaat. Deze stamcellen zorgen er normaal gesproken voor dat een vruchtbare man tot op hoge leeftijd tegen de duizend zaadcellen per seconde kan blijven produceren. Omdat ze ook in een laboratorium gekweekt kunnen worden, zijn spermastamcellen uitstekend geschikt om met CRISPR/Cas9 een erfelijke ziekte te genezen. Dit biedt tevens de mogelijkheid om uitgebreid te screenen op de gewenste genetische modificatie en de afwezigheid van off-target-effecten alvorens er een goede cel uit te pikken om mee verder te gaan.

Wat voor een kind zouden Ken en Barbie kiezen?





Een eikel wordt bevrucht door injectie van een spermacel.

Dit in tegenstelling tot het gebruik van een enkele zygote of eventueel de eicellen (oocytten) van de vrouw. Op deze manier is het bijvoorbeeld al gelukt om een mutatie die zorgt voor een ernstige vorm van staar (cataract) zonder meetbare bijeffecten te herstellen in spermastamcellen van muizen. Na transplantatie naar de teelbal van een volwassen muis vormden de genetisch gemodificeerde spermastamcellen weer gezonde zaadcellen voor nageslacht zonder staar. Ook is er een techniek in ontwikkeling die lichaamscellen kan omvormen tot geslachtscellen. Dit is in principe mogelijk door lichaamscellen, bijvoorbeeld huidcellen, in het laboratorium eerst terug te vormen tot geïnduceerd pluripotente stamcellen (iPS-cellen) waarna het in principe mogelijk is ze te differentiëren tot geslachtscellen waarmee nageslacht verwekt kan worden. Alvorens ze te laten differentiëren tot geslachtscellen zou je deze pluripotente stamcellen genetisch kunnen modificeren met CRISPR/Cas9 om uiteindelijk genetisch gemodificeerde geslachtscellen te krijgen. Hierbij moet gezegd worden dat het nog niet gelukt is om menselijke spermastamcellen genetisch te modificeren of om

menselijke pluripotente stamcellen, zelfs zonder CRISPR/Cas9, om te vormen tot rijpe geslachtscellen. Al deze nieuwe methoden moeten nog verder ontwikkeld worden en een mogelijke klinische toepassing is vooralsnog toekomstmuziek.

Graag zonder erfelijke ziekte

Van al deze methoden is het uiteindelijke resultaat een genetisch gemodificeerd embryo. De grote vraag is nu – ervan uitgaande dat de technische problemen opgelost kunnen worden – met welk doel we embryo's genetisch willen of mogen gaan modificeren. Het beantwoorden van deze vraag is aan ons als maatschappij.

Een doel zou kunnen zijn het herstellen van mutaties die zorgen voor mono-genetische ziekten zoals taaislijmziekte (cystic fibrosis), de bloedziekte beta-thalassemie of de ziekte van Huntington. Ook wordt gedacht aan het herstellen van een mutatie in het borstkankergen *BRCA1*. Op zich is overerving van deze ziekten nu al te voorkomen door middel van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), waarbij één cel van een pre-implantatie-embryo wordt afgenomen en gediagnosticeerd op aanwezigheid van een mogelijke mutatie. Alleen embryo's waarin de mutatie niet aanwezig blijkt, komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder. Alle andere embryo's zijn over. Als het bijvoorbeeld zou lukken om een mutatie in spermastamcellen te herstellen kan een stel gezonde kinderen krijgen zonder IVF-behandeling en ontstaan er geen restembryo's. De vraag is dus wat erger is: de kans dat een kind een erfelijke ziekte erft, het niet gebruiken van waardevolle menselijke embryo's of het genetisch modificeren? Een andere vraag is welke ziekten ernstig genoeg zijn om hiervoor in aanmerking te kunnen komen. Of zelfs, wanneer is iets een ziekte? Is bijvoorbeeld kaalheid een ziekte of een eigenschap?

Een ander doel zou het aanpassen van genen kunnen zijn om zo het kind bepaalde eigenschap-

pen mee te kunnen geven. Hierbij zou je kunnen denken aan fysieke en uiterlijke kenmerken, maar ook aan karakter of intelligentie. Alhoewel dit nog niet onderzocht is, zouden de meeste mensen dit waarschijnlijk een ongewenste ontwikkeling vinden. Voorlopig is het echter nog niet bekend welke combinaties van waarschijnlijk zeer vele genen verantwoordelijk zijn voor

de uiting van de meeste van dit soort menselijke eigenschappen. Daarbij komt ook nog de niet te onderschatten invloed van de omgeving. De maatschappelijke discussie zal zich voorlopig dan ook vooral richten op het meer haalbare doel om zeer ernstige mono-genetische ziekten op genniveau aan te kunnen pakken.

CRISPR/Cas9: een precisieschaar voor genetische modificatie

■ ASTRID VAN DE GRAAF

Al sinds de jaren zeventig is het mogelijk eencelligen, planten en zelfs hele dieren (bijvoorbeeld de stier Herman) genetisch te veranderen met recombinant-DNA-technieken. Alleen wist men van tevoren niet waar bijvoorbeeld een nieuw stukje DNA in het genoom terecht kwam, waardoor het ook onbedoeld genen kon uitschakelen. Een beetje zoals in een tekstdocument blindelings een woord veranderen in de hoop een tikfout eruit te halen, maar ondertussen een nieuwe te maken. Dit is veranderd sinds de ontdekking en ontwikkeling van het CRISPR/Cas9-systeem, een methode om heel gericht en specifiek DNA te veranderen. Het systeem is inmiddels alom geprezen als de lang gehoopte doorbraak in de biotechnologie sinds tijden. Het is nu niet alleen mogelijk woorden te verwijderen of nieuwe woorden toe te voegen maar ook heel precies met de zoek- en vervangfunctie een tikfout te verbeteren. Het CRISPR-systeem, de afkorting voor *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, is ongeveer twintig jaar geleden ontdekt in bacteriën waar men stukjes

palindromisch DNA aantrof dat zich steeds herhaalde. Het bleek onderdeel van het bacteriële verdedigingssysteem tegen bacteriofagen, de virussen die specifiek bacteriën aanvallen. De toevoeging Cas slaat op de bijbehorende Cas-genen (*CRISPR-associated genes*). Deze genen coderen voor enzymen die DNA afwikkelen en knippen. Het bijzondere was dat het knip-enzym Cas9 geen onderscheid maakt tussen het DNA van een bacteriofaag, schimmel, plant, dier of mens en dus universeel inzetbaar bleek.

Sindsdien is het CRISPR/Cas-systeem razendsnel verder ontwikkeld en uitgegroeid tot een van de populairste genetische technieken om DNA te veranderen (*genome-editing*). Met het CRISPR-Cas9-systeem is het in principe mogelijk om elk gen binnen het genoom specifiek stil te leggen, te repareren, weg te knippen en nieuwe genen toe te voegen. Het werkt heel eenvoudig met het knip-enzym Cas9 en een synthetisch RNA als wegwijzer dat complementair is aan de juiste knipplek. De onderzoeker hoeft alleen maar aan te geven waar wat moet gebeuren en de cel doet zelf de rest. Genbewerking is hiermee enorm eenvoudig, goedkoop, snel en efficiënt geworden. Het is al gelukt om humane

immuun- en stamcellen te modificeren.

DNA veranderen wordt kinderspel.



Reproductief kloneren van mensen

■ BERNARD ROELEN

Het is tegenwoordig mogelijk om patiënt-specifieke embryonale stamcellen te maken door te kloneren. Hiervoor wordt bijvoorbeeld een biopt van de huid genomen waaruit cellen worden geïsoleerd die elk afzonderlijk in een kernloze eicel worden gebracht. Deze techniek heet kerntransplantatie, maar in de praktijk wordt een hele cel geïnjecteerd. Na activatie van de celdeling wordt een blastocyst-stadium embryo gevormd dat genetisch identiek is aan de patiënt. De binnenste celmassa van het embryo kan worden geïsoleerd en in vitro worden gekweekt als pluripotente embryonale stamcellen. Deze combinatie van kloneren en het genereren van embryonale stamcellen bleek zeer goed te werken bij muizen, maar experimenten met cellen van primaten bleven zonder resultaat. Het kloneren van primaten bleek een stuk lastiger dan het kloneren van andere zoogdieren. Pas in 2013 lukte het de Amerikaanse bioloog Shoukrat Mitalipov van het primatencentrum in Oregon (VS) voor het eerst om patiënt-specifieke embryonale stamcellen te maken via kloneren. Dit principe wordt *therapeutisch kloneren* genoemd omdat in plaats van een embryo in de baarmoeder te plaatsen, er embryonale stamcellen van worden gemaakt die voor therapie gebruikt kunnen worden. De naam 'therapeutisch' kloneren is in feite een voor-schot op wat de cellen zouden kunnen, want tot nu toe kan niet echt gesproken worden van een bestaande therapie.

Een genetische kopie van jezelf

Het is dus mogelijk om menselijke embryo's te maken via kloneren en in theorie kan het gekloonde embryo in een eileider of baarmoeder

worden geplaatst zodat na negen maanden een baby wordt geboren. Dit is vergelijkbaar met de procedure die bij reguliere reageerbuisbevruchting wordt toegepast; het verschil zit hem erin dat bij kloneren de baby genetisch gelijk is aan een ander persoon.

Veel mensen hebben een intrinsieke afkeer van 'reproductief' kloneren, voornamelijk gebaseerd op een 'onderbuikgevoel'. Kloneren van mensen wordt gezien als een aanslag op de menselijke waardigheid. Via dystopische sciencefictionfilms en -boeken wordt vaak een beeld geschetst van grootschalig menselijk kloneren in een totalitaire maatschappij. Andere mensen zijn daarentegen van mening dat ieder persoon uniek en onvoorspelbaar is, en dat kloons dezelfde DNA-sequentie hebben maar niet meer dan dat; identiteit is meer dan alleen een genenpakket. Dat laatste zien we inderdaad bij eeneiige tweelingen (natuurlijke kloons) die weliswaar gelijkenissen vertonen maar tegelijkertijd individuele personen zijn met duidelijke verschillen.

Doden laten herleven

Zijn er toepassingen voor reproductief kloneren van mensen? Sciencefictionliefhebbers zullen wellicht vooral denken aan het maken van een leger slechte mensen, maar dat is niet realistisch. Ook het kloneren van een zeer getalenteerd persoon zoals bijvoorbeeld Albert Einstein of Johan Cruijff wordt soms geopperd als toepassing. Tegenstanders zeggen hierover dat de geestelijke druk op zo'n kloon te groot zal zijn vanwege het verwachtingspatroon dat gecreëerd is door hun 'tweeling'broer of -zus. Of dat een kloon geen vrije wil zou hebben, geen autonomie. Waarschijnlijk is de druk die 'normale' kinderen van beroemdheden hebben echter niet veel kleiner, en weinig eeneiige tweelingen zullen lijden onder de verwachting om iets te kunnen of doen wat hun broer of zus heeft gepresteerd. Het lijkt niet

Kunnen we
Johan Cruijff
laten
herleven?

Wanneer klonen we de mammoet?

■ FRANS STAFLEU

“Ja leuk, de mammoet klonen. Niet omdat het moet, maar gewoon omdat het kan!” Maar dat iets kan, wil niet zeggen dat het goed is om te doen. Laten we eens onderzoeken of er goede redenen zijn dit uitgestorven dier weer terug op aarde te zetten.

Eerst maar eens de vóórargumenten. Het is ongetwijfeld leuk om een mammoet in levende lijve te kunnen zien en wellicht is het ook wetenschappelijk interessant om te kijken of we zo'n kunststukje voor elkaar krijgen. Een ander voorargument zou kunnen zijn dat het dier door onze schuld is uitgestorven en dat we die schade zouden moeten herstellen. Maar als dat al zo is, dan gaat het wel over héél oude voorouders en of we voor hun daden nog verantwoordelijk zijn...? De biodiversiteit

op deze aarde wordt wel vergroot, er komt immers weer een diersoort bij. Goed, nu de tégenargumenten. Dat klonen gaat niet zomaar. Je moet eicellen verzamelen van een olifant, die op een of andere manier wordt voorzien van het DNA van de mammoet en dan de bevruchte eicellen terugzetten in een draagmoeder. Meestal gaat dat niet in één keer goed. Embryonale sterfte, miskramen en mismaakte of minder levensvatbare mammoetjes kunnen daaruit voortkomen. Ellende dus voordat er een levensvatbaar exemplaar rondloopt. Dit is overigens nog niet de echte mammoet omdat het dier bijvoorbeeld mitochondriaal DNA van de draagmoederolifant bij zich heeft. Na een tijdje lopen er dan één of meerdere klonen van mammoeten rond. Wat moeten die op deze aarde doen? Zich voort-

planten lijkt een probleem, de genetische basis zal niet zo breed zijn dat dit zonder problemen kan verlopen. Hun habitat is verdwenen. Ze in het wild uitzetten, zal wel niet mogelijk zijn. Het dier zal dus zijn hele leven in een soort dierentuin moeten doorbrengen. Dat is nauwelijks een waardevolle bijdrage aan de biodiversiteit.

De vraag is of we zoiets moeten willen. We veroorzaken (op zijn minst) tijdelijke ellende. Bovendien gaat het niet alleen over de ellende die we veroorzaken, maar ook over de vraag of zo'n dier respectvol is behandeld. Tonen we respect door een uitgestorven dier terug op aarde te zetten met als vooruitzicht een leven in de dierentuin? Ook al kan het, niet doen, zou ik zeggen.

De wolharige mammoet.





meer dan normaal dat een tweede of derde kind vergeleken wordt met een eerste kind.

Het maken van een kopie van een bestaand persoon is ook de motivatie van voorstanders van het 'terugbrengen' van een overleden kind. Als tegenargument voor deze motivaties kan aangevoerd worden dat ieder persoon (ook een kloon) meer is dan alleen een genenpakket en een uniek persoon is, een kloon is geen exacte kopie. Ouders, familie, opvoeding, educatie, en andere sociale factoren spelen een minstens zo belangrijke rol in de vorming van een individu.

Kinderwensen

Een echtpaar met een kinderwens waarbij beide ouders onvruchtbaar zijn, zou een meer realistische toepassing zijn. Of bijvoorbeeld een homoseksueel koppel dat een kind wil met een genetische connectie. Met die kanttekening dat via kloneren slechts het genoom van één van de ouders wordt doorgegeven. Er zijn nog heel wat praktische horden te nemen voordat er überhaupt gedacht

kan worden aan reproductief kloneren. Kloneren is zeer inefficiënt, afhankelijk van de diersoort en de donorcel ligt het percentage van succes tussen 0,5 en 10%. Dat betekent ten eerste dat er veel eicellen nodig zijn. Aangezien het verzamelen van menselijke eicellen een redelijk ingrijpende procedure is, lijkt het verkrijgen van voldoende eicellen op zijn minst lastig. Evenals bij therapeutisch kloneren rijst hier de vraag of bijvoorbeeld een financiële vergoeding voor eiceldonatie wenselijk of ethisch te verantwoorden is. Er zal een draagmoeder voor het gekloonde embryo moeten zijn en resultaten bij dieren laten zien dat er bij gekloonde embryo's veel spontane abortussen en doodgeboren foetusen zijn. Vooralsnog lijkt het er dus nog niet op dat reproductief kloneren bij mensen ooit uitgevoerd zal worden.

De maakbare mens, waar ligt de gre

■ EGBERT SCHROTEN

FASCINEREND! ONGEKENDE mogelijkheden! Waar gaat dit heen? Dat zal bij veel mensen boven komen borrelen als ze dit cahier lezen. Maar ook: betekent dit dat de maakbare mens in het verschieft ligt en willen we dat eigenlijk wel? Ik moest terugdenken aan de titel van een cahier uit 2011 'Mens 2.0' met als ondertitel 'Homo sapiens verbeterd'. Dat ging vooral over het in elkaar grijpen van nieuwe technologieën en robotica. Dat is ook in dit cahier aan de orde, zij het dat hier de nadruk ligt op stamceltechnologie.

Maakbare mens? Laten we ons wel realiseren dat we sinds mensenheugenis hebben geprobeerd *la condition humaine* aan onze wensen aan te passen, dus te verbeteren. Door werktuigen te maken, kleding, onderdak, wapens, het delen van kennis en kunde en ga zo maar door. In dat licht is techniek een essentieel aspect van het mensenbestaan. Anders gezegd, we zijn van nature techniekwezens die bezig zijn ons bestaan beter te maken en wel in tweeërlei zin: proberen te herstellen wat het niet meer goed doet (genezen) en het uitbreiden en opvoeren van onze mogelijkheden (enhancement).

Het mensenbestaan is dus maakbaar, altijd geweest. Toch is er in de stamceltechnologie, zeker als dat gecombineerd wordt met gentechnologie, iets aan de hand wat voorheen niet kon. We kunnen om zo te zeggen handmatig veranderingen aanbrengen die het wezen van de mens raken, veranderingen die zich doorzetten in diens nageslacht. Dat wordt in dit cahier duidelijk gemaakt. Als dat betekent dat we sommige erfelijke ziekten zouden kunnen uitbannen, zal niemand daar veel

moeite mee hebben. Maar als we bepaalde eigenschappen van *Homo sapiens* willen verbeteren wordt het ethisch problematisch, al was het maar door de risico's die het ingrijpen in het menselijk genoom met zich meebrengt. Afgezien daarvan: techniek, zo zagen we, is de neerslag van het menselijk verlangen naar een beter leven. Maar wat is 'een beter leven'? Wat is dat voor ons als individu en wat is het 'gemenebest'?

Tot onze verrassing zien we dat niet alleen techniek en mensen bestaan met elkaar verweven zijn maar dus ook techniek en levensbeschouwing. Dat wordt bijvoorbeeld duidelijk in Francis Bacon's *New Atlantis* (17^{de} eeuw), waarin wordt aangegeven dat wetenschap en technologie op den duur voor een heilstaat kunnen zorgen. Maar ook in het 'transhumanisme', een beweging die de aanval op de menselijke eindigheid lijkt te willen openen en echt op zoek is naar een 'mens 2.0' bij wie de gebreken die het ouder worden met zich meebrengt, effectief kunnen worden bestreden. Kortom, stamceltechnologie leidt tot vragen als: Wat voor mensbeeld houden we erop na? Wat voor samenleving willen we? Welke rol delen we de technologie daarin toe? En in het verlengde daarvan komen ethische vragen op: Mag alles wat kan? Willen we alles wat kan?

Het antwoord op deze vragen is: Nee, natuurlijk niet! Maar wat mag dan wel en wat niet en hoe maken we dat uit? In zijn algemeenheid zijn deze vragen moeilijk te beantwoorden zonder in een levensbeschouwelijke discussie terecht te komen die we hier om pragmatische redenen kunnen vermijden. Wel moet duidelijk zijn dat het ideaal



De maakbare mens?

van de ethiek – ‘het goede leven’ – niet een mal is die van bovenaf op de samenleving gedrukt kan worden. Het is veeleer een appèl aan individu en samenleving om daar vorm aan te geven in het leven van alledag. Daarbij hoort de vraag hoe we omgaan met de immense mogelijkheden van de moderne technologie.

Hoe groter de mogelijkheden des te groter de verantwoordelijkheid. En het potentieel van de stamceltechnologie is groot en verstrekkend, dat staat buiten kijf. Om het ethisch hanteerbaar te maken en te houden, is het verstandig in te spelen op concrete toepassingen zoals in dit cahier een aantal de revue passeert. Dan dringen zich vragen op als: Wat is precies het probleem? Welk doel is ermee gediend? Hoe haalbaar is het? Wat zijn de

risico's? Wat mag het kosten? Wie worden er beter van?

De vraag is dan niet zozeer ‘mag alles wat kan?’ maar veeleer ‘mag dit?’. Dat is uiteindelijk niet een beslissing van wetenschappers en technologen maar van de samenleving als geheel. Die moet dus bij de besluitvorming betrokken worden. In die besluitvorming kunnen wel degelijk ook algemene vragen meegenomen worden, bijvoorbeeld of het beoogde resultaat iets is wat het belang van de gemeenschap dient, en in het verlengde daarvan, of het niet alleen ten goede komt aan de *haves* in de wereld maar (eventueel op den duur) ook aan de *have nots*. Motief van de technologie is wat mij betreft *to make and to keep human life human* en dat betekent niet *super human*. Of, met de woorden van een volkswijsheid: het betere is de vijand van het goede.

Epiloog: Stamcellen als de nieuwe patiënt

■ CHRISTINE MUMMERY

STAMCELONDERZOEK IS de afgelopen paar jaren in een stroomversnelling geraakt. We kunnen tegenwoordig veel verschillende celtypen maken uit pluripotente stamcellen, we gebruiken stamcellen uit volwassenen al op een individueel niveau om de geschiktheid van medicijnen voor behandeling te testen, en we maken allerlei ingewikkelde testsystemen om er achter te komen wat er mis is met cellen van patiënten die lijden aan erfelijke ziektes. Van genetisch herstel tot organs-on-chip, het is allemaal volop in ontwikkeling.

Weefselherstel

Het is derhalve een logische vraag waarom patiënten met degeneratieve ziektes zoals de ziekte van Parkinson, hartfalen of suikerziekte hier nog weinig van merken. Waar zijn al die veelbelovende nieuwe behandelingen die je organen helpen te herstellen, vervelende symptomen verlichten en je een langer en gezonder leven geven? Dat is niet eenvoudig uit te leggen na de vele beloftes die onderzoekers gedaan hebben in de beginjaren van het stamcelonderzoek.

Weefselherstel met behulp van stamceltransplantatie blijkt in veel gevallen vaak moeilijker dan onderzoekers in eerste instantie hadden verwacht: de getransplanteerde cellen wilden niet altijd goed innestelen in het orgaan en bovendien bleken ze vrijwel geen verbindingen te maken met de resterende levende cellen om goed samen te werken. Bij het hart was dit duidelijk zichtbaar: de nieuwe hartcellen van stamcellen bleven keurig bij elkaar liggen maar trokken niet goed samen op

met de rest van de hartspier. Bij transplantatie van hersencellen ging het al wat beter en na vele jaren onderzoek is een klinisch trial in voorbereiding voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Dat is een enorme vooruitgang. Verder neemt er reeds een aantal patiënten deel aan een klinische trial met retinacellen, gevormd uit pluripotente stamcellen in het oog, om ouderdomsblindheid te helpen genezen.

Dat er binnen twintig jaar vanaf de eerste ontwikkeling van menselijke pluripotente stamcellen al therapieën worden getest in patiënten is eigenlijk verbazingwekkend snel. Zeker als je het bijvoorbeeld vergelijkt met de dertig jaar die nodig was voordat beenmergtransplantatie of immunotherapie met antistoffen zo ver waren. Voor suikerziekte en de ziekte van Parkinson zijn de eerste trials binnen een paar jaar te verwachten.

Model voor de kwaal

De grootse winst voor het stamcelveld is misschien niet om de cellen te gebruiken als middel tegen de kwaal, maar om de cellen in feite te beschouwen als model voor de kwaal, zodat nieuwe medicijnen ontwikkeld en uitgetest kunnen worden. De darmorganoiden van patiënten met taaislijmziekte zijn een zeer goed voorbeeld van hoe snel een medicijn in de kliniek kan komen als er een goed systeem is om de medicijnen te testen op humane cellen.

Een ander voorbeeld is de ziekte ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose), waarbij motorische zenuwcellen afsterven die de spieren aansturen. Op basis van pluripotente stamcellen van patiën-



Worden medicijnen straks
nog wel getest op mensen?

ten zijn zieke motorneuronen gemaakt die heel goed bleken te herstellen met een geneesmiddel dat oorspronkelijk ontwikkeld was als medicijn tegen epilepsie. Dit anti-epilepticum was al in klinisch gebruik, dus alle veiligheidstesten waren al gedaan. Het was daarom maar een kleine stap om het te gebruiken voor een andere ziekte, zeker omdat er in dit geval geen enkel alternatief was. Na de ontdekking in het laboratorium is dit medicijn door 'repurposing'- het gebruiken van een middel

voor een ander doel dan oorspronkelijk beoogd – binnen een jaar in voorbereiding voor een klinische trial; zonder dat er extra testen in proefdieren nodig waren en met een ongelooflijke snelheid van ontdekking tot toepassing. Zo kunnen we in de komende jaren nog meer van dit soort verrassende ontdekkingen verwachten. Stamcellen als de nieuwe patiënt!

Begrippenlijst

Blastocyst

Een pre-implantatie embryo van 30 – 150 cellen van 3 tot 9 dagen oud (afhankelijk van de diersoort). De blastocyst bestaat uit een bol, die is opgebouwd uit een buitenlaag van cellen (trophoblast), een met vloeistof gevulde holte (blastocoel), en een ophoping van cellen aan de binnenzijde (de interne celmassa of embryoblast).

Bloedvormende stamcellen (hematopoietische stamcel)

Stamcel van waaruit alle typen bloedcellen (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes) zich ontwikkelen.

Chimeer

Organisme dat is opgebouwd uit cellen die afkomstig zijn van tenminste twee genetisch verschillende zygoten. De zygoten kunnen ook van verschillende diersoorten afkomstig zijn.

Differentiatie

Het proces waarbij een primitieve cel of een nog niet volledig gespecialiseerde voorlopercel de kenmerken verwerft van een gespecialiseerde cel zoals een hart-, lever-, of spiercel.

Ectoderm

De buitenste van de drie primitieve kiembladen van het embryo dat zich ontwikkelt tot weefsels/organen zoals: huid, haar, nagels, zenuwen, hersenen inclusief het netvlies van het oog.

Embryo

Bij mensen, het zich ontwikkelende organisme vanaf de bevruchting tot aan 13-14 weken van de zwangerschap, waarna het foetus genoemd wordt.

Embryonale stamcel

Pluripotente cel afkomstig uit de interne celmassa van het vroege embryo. Heeft het vermogen zich te ontwikkelen tot een breed spectrum aan gespecialiseerde celtypen.

Endoderm

De binnenste van de drie primitieve kiembladen van het embryo dat zich ontwikkelt tot de epithellagen van de longen, spijsverteringskanaal, lever, pancreas en blaas.

Interne celmassa (inner cell mass)

Cluster van cellen aan de binnenzijde van de blastocyst. Deze cellen vormen de embryonale schijf van het latere embryo en uiteindelijk de foetus. Zij zijn de bron van de embryonale stamcellen.

In vitro

Uit het Latijn 'in glas': in een laboratoriumschaal of reageerbuis; in een kunstmatige omgeving.

In vitro fertilisatie (IVF)

Reageerbuisbevruchting.

In vivo

In het levende weefsel/organisme; in een natuurlijke omgeving.

iPS-cellen

Geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS) zijn stamcellen die gemaakt worden van volwassen cellen zoals huidcellen door factoren te introduceren die de cel herprogrammeren en omvormen tot een cel met alle kenmerken van een embryonale stamcel.

Kiembladen

De drie initiële weefsellagen die ontstaan in het embryo (ectoderm, mesoderm, endoderm), van waaruit alle lichaamsweefseltypen zich ontwikkelen.

Kloneren (ook klonen genoemd)

Het maken van een kloon. Een verzameling cellen of organismen (planten, dieren) die in genetisch opzicht identiek zijn.

Mesenchym

Netwerk van embryonaal bindweefsel in het mesoderm.

Mesenchymale stamcel

Mesenchymale stamcellen zijn niet-hematopoetische, multipotente voorlopercellen die voor het eerst zijn ontdekt in het beenmerg maar ook uit andere weefsels kunnen worden gewonnen. De cellen kunnen onder de juiste omstandighe-

den, tot verschillende soorten cellen/weefsels specialiseren: botweefsel, vetcellen, spierweefsel, kraakbeenweefsel.

Mesoderm

De middelste van de drie kiembladen van het embryo. Deze cellen verschijnen tussen het ectoderm en het endoderm en vormen het grootste deel van: het cardiovasculaire systeem zoals bloedcellen en beenmerg, het skelet, gladde en gestreepte spieren.

Multipotent

Vermogen van cellen om zich te differentiëren in veel verschillende (maar niet alle) celtypen.

Organoïde

Mini-orgaan dat in vitro wordt gekweekt.

Plasticiteit

Het vermogen van een multipotente stamcel om zijn differentiatieprogramma te veranderen bijvoorbeeld van bloedcellen naar spiercellen.

Pluripotent

Vermogen van cellen zich te ontwikkelen tot celtypen van alle kiembladen (endoderm, ectoderm, mesoderm).

Reproductief kloneren

Kloneren met de bedoeling één of meer nakomelingen te verkrijgen die identiek zijn aan een reeds bestaand individu.

Stamcel

Cel met het vermogen om zichzelf te vernieuwen en die gespecialiseerde cellen kan vormen.

Therapeutisch kloneren

Kloneren met de bedoeling embryonale stamcellen te verkrijgen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van een patiënt of voor onderzoek.

Totipotent

In staat om alles te vormen. Een bevruchte eicel is totipotent. Vormt zowel deel van de placenta als de gehele foetus.

Trofocoderm

Het weefsel buiten het embryo dat verantwoordelijk is voor de innesteling en zich ontwikkelt tot de placenta.

Unipotent

Vermogen van een cel zich uitsluitend te ontwikkelen in één type gedifferentieerde cel.

Volwassen stamcel (adulte stamcellen)

Een ongedifferentieerde cel in gedifferentieerd weefsel van een volgroeid individu, die zichzelf kan vernieuwen en zich kan differentiëren.

Voorlopercellen

In foetaal of volwassen weefsel: dit zijn deels gedifferentieerde cellen die na één of meer delingen gedifferentieerde cellen vormen.

Weefselkweek

Het vermeerderen van cellen in vitro (in een kweekbakje) met kunstmatige voedingsstoffen.

Xenotransplantatie

Transplantatie van levende cellen van de ene naar de andere diersoort.

Nadere informatie

Boeken

Stamcellen. Christine Mummery, Anja van de Stolpe en Bernard Roelen. Veen Magazines 2006. ISBN 9085710367

Stem Cells. Scientific Facts and Fiction. Christine Mummery, Anja van de Stolpe, Bernard Roelen en Hans Clevers. Elsevier ISBN 978-0-12-381535-4. 2014 2nd edition.

Onderzoek

Institute for human organ and Disease Model Technologies (hDMT): www.hdmt.technology

Het Nederlands Instituut voor Regeneratieve geneeskunde (NIRM): www.nirmresearch.nl

ZonMw Programma Translationeel Adult Stamcelonderzoek (TAS): www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/translationeel-adult-stamcelonderzoek/algemeen/

Institute for Technology-Inspired Regenerative Medicine (MERLN): merln.maastrichtuniversity.nl/

Internet

Universiteit van Nederland: Annelien Bredenoord over waarom zou je geen onderzoek mogen doen met embryo's die toch niet meer gebruikt worden? www.universiteitvannederland.nl/college/waarom-zou-je-geen-onderzoek-mogen-doen-met-embryos-die-toch-niet-meer-gebruikt-worden/

De Kennis van Nu – De wonderlijke genezing van Cabaretier Hans Sibbel: http://www.npo.nl/de-kennis-van-nu/14-01-2016/VPWON_1251902/POMS_NTR_2937872

Kennislink – thema Herstellen met stamcellen: www.kennislink.nl/thema/herstellen-met-stamcellen

Lung on a Chip -- Wyss Institute: www.youtube.com/watch?v=52IL9gemyDw

Minidarmpjes voor Cystic Fibrosis: www.youtube.com/watch?v=yXCjJnx3QT8, www.ncfs.nl/minidarm

Dilemma's rond orgaankweek, Guido de Wert, Wybo Dondorp, Michelle Rijnen (2014) Medisch Contact: www.medischcontact.nl/archief-6/Tijdschriftartikel/142231/Dilemmas-rond-orgaankweek.htm

Reageerbuisdebat. Over de maakbaarheid van de voortplanting, Wybo Dondorp en Guido de Wert (2012): www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/het-reageerbuisdebat-een-rituele-dans/

Auteurs

Dr. Annelien Bredenoord is universitair hoofddocent Medische Ethiek aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, en lid van de Eerste Kamer voor D66.

Dr. Saskia Burm is postdoc bij de afdeling Translational Neuroscience van het UMC Utrecht Hersencentrum.

Dr. Susana Chuva de Sousa Lopes is universitair hoofddocent bij de Afdeling Anatomie en Embryologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden.

Prof. dr. Hans Clevers is hoogleraar moleculaire genetica aan het Hubrecht Instituut in Utrecht en verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de stichting Hubrecht Organoid Technology en directeur onderzoek bij het Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie.

Dr. Bas Defize is docent aan het Utrecht University College en bestuurslid van de stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Dr. Harry Dolstra is universitair hoofddocent Translationele Immunohematologie aan het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Prof. dr. Riccardo Fodde is hoogleraar Experimentele Pathologie aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Dr. ir. Astrid van de Graaf is freelance wetenschapsjournalist en science writer en gevestigd in Delft.

Dr. Geert Hamer is universitair docent bij het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Prof. dr. Björn Heindryckx is hoofddocent en onderzoeksleider aan de Afdeling Reproductieve Geneeskunde aan het Universitair Ziekenhuis in Gent in België.

Prof. dr. Wiel Hoekstra is emeritus hoogleraar Algemene Microbiologie aan de Universiteit Utrecht en bestuurslid van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Prof. dr. Elly Hol is hoogleraar Gliobiologie van Hersenziekten bij de afdeling Translational Neuroscience van het UMC Utrecht Hersencentrum.

Prof. dr. ir. Henk Jochemsen is bijzonder hoogleraar Christelijke filosofie aan de Wageningen Universiteit, en voormalig bijzonder hoogleraar op de Lindeboomleerstoel voor medische ethiek aan het VUmc in Amsterdam.

Prof. dr. Marcel Karperien is hoogleraar Developmental BioEngineering aan de Universiteit Twente in Enschede.

Prof. dr. Eelco de Koning is hoogleraar Diabetologie bij de afdeling Interne Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum en groepsleider bij het Hubrecht Instituut in Utrecht.

Dr. Wim de Lau is senior onderzoeker in de groep van Hans Clevers in het Hubrecht Instituut in Utrecht.

Dr. ir. Jos Malda is hoofd onderzoek bij de afdeling Orthopaedie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hij is tevens werkzaam als universitair hoofddocent bij het departement Gezondheidszorg Paard van de faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht.

Prof. dr. Christine Mummery is hoogleraar Ontwikkelingsbiologie en hoofd van de afdeling Anatomie en Embryologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum, en bestuurslid van de stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Drs. Iris Otto is arts en verricht momenteel haar promotieonderzoek aan de afdeling Orthopaedie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Dr. Bernard Roelen is universitair hoofddocent Eicellen, embryo's en stamcellen bij het departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht.

Dr. Michel Schaap is internist en hematoloog en Clinical Program Director Stem Cell Transplantation van de afdeling Hematologie bij het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Dr. Broer Scholtens, voormalig wetenschapsjournalist bij de Volkskrant, is publicist voor de Vereniging tegen de Kwakzalverij.

Prof. dr. Egbert Schrotten is emeritus hoogleraar christelijke ethiek, tot zijn emeritaat in 2004 directeur van het Centrum voor Bio-ethiek en Gezondheidsrecht (nu Ethiek Instituut) van de Universiteit Utrecht en van 2007 tot en met 2013 voorzitter van het bestuur van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Dr. Henk-Jan Schuurman is biomedisch wetenschapper en consultant in dit gebied namens SchuBiomed Consultancy BV in Utrecht.

Dr. Frans Stafleu is universitair docent ethiek bij het Ethiek Instituut, departement Filosofie en Religiewetenschap aan de Universiteit Utrecht.

Dr. Anja van de Stolpe is internist en senior research fellow en biomedisch en klinisch adviseur bij Afdeling Moleculaire Diagnostiek van Philips Research in Eindhoven.

Dr. Miriam van Strien is postdoc bij de afdeling Translational Neuroscience van het UMC Utrecht Hersencentrum.

Prof. dr. René van Weeren is hoogleraar Biologie van het Spierskeletstelsel van het Paard bij het departement Gezondheidszorg Paard van de faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht.

Illustratieverantwoording

Beeldresearch: B en U, Amsterdam

Cover: Shutterstock

Sander Heezen: p. 3

NRC Handelsblad: p. 4-5

Science Photo Library / ANP Photo, Rijswijk: p. 6

123RF: p. 8, 10, 41, 44, 56, 69, 77

uit: Stamcellen (2006), Veen Media: p. 11

Shutterstock: p. 12, 25, 64, 70, 73, 75

Wikimedia Commons: p. 13, 49, 55

Herman Sittrop Grafisch Realisatie Bureau,
Nijmegen: p. 15, 47, 53

James Monaghan, Northeastern University: p. 17

Dreamstime: p. 18

Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 19, 22, 26

Bernard Roelen: p. 20, 23, 59, 61, 62, 66

Imageselect, Wassenaar: p. 28, 37

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine
and Urology: p. 33 o

©3Dynamic Systems Ltd: p. 33 r

Harry Dolstra, Radboud UMC: p. 34

Biofabrication, Volume 7, Number 3. Otto et al.

Auricular reconstruction using biofabrication-
based tissue engineering strategies. Published
22 July 2015. © IOP Publishing. Reproduced with
permission. All rights reserved: p. 35

Biofabrication, Volume 5, Number 3. Visser et al.

Biofabrication of multimaterial anatomically
shaped tissue constructs. Published 2 July 2013.

© IOP Publishing. Reproduced with permission.

All rights reserved: p. 36 l, r

Marten Engelse: p. 39, 40

Departement Gezondheidszorg Paard, Faculteit

Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht: p. 43

Emulate, Inc.: p. 46

Hubrecht Institute, 2011: p. 50

Miriam van Strien: p. 51

iStockphoto: p. 57, 68

© 2008 Public Library of Science: p. 72

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:



In dit nummer:

- › **Wat zijn stamcellen?**

- › **Stamceltransplantaties in de praktijk**

- › **Van 3D-bioprinten tot tissue-engineering**

- › **Stamcellen voor medicijnen op maat**

- › **Mini-organen en organen op een chip**

- › **Reproductief kloneren van mensen en designerbaby's**

- › **Gaan we wel verantwoord om met humane stamcellen?**

Redactie:

Bernard Roelen

Wiel Hoekstra

Bas Defize

Astrid van de Graaf (eindredactie)

Met een voorwoord van Hans Clevers

**Biowetenschappen
en Maatschappij**

Sinds de Japanse onderzoeker Shinya Yamanaka in 2006 huidcellen omvormde tot stamcellen, zijn er over de hele wereld onderzoeksgroepen bezig de vele mogelijkheden van deze cellen te ontginnen. Deze geïnduceerde pluripotente stamcellen kunnen, net als embryonale stamcellen, in principe alle celtypen van het lichaam produceren. Alleen zijn deze cellen, omdat ze niet van embryo's afkomstig zijn, ethisch onomstreden.

Dat maakt niet alleen onderzoek aan stamcellen eenvoudiger maar ook allerlei nieuwe klinische toepassingen komen hierdoor in het vizier. Een orgaan gekweekt uit iemands eigen stamcellen wordt niet afgestoten door het lichaam. Gekweekte miniorgaantjes en organen-op-een-chip brengen medicijnen op maat (*personalized medicine*) binnen handbereik.

In dit cahier beschrijven wetenschappers, ingenieurs, artsen en ethici vanuit hun discipline de verschillende type stamcellen en de vele mogelijke toepassingen die deze de medische wetenschap gaan bieden. Van de huidige praktijk tot (controversiële) toekomstdromen. Het belooft een spannende tijd te worden.

